



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПЕДИАТРИЯ

Д-р Теодора Росенова Карамфилова

„НЕКЛАСИЧЕСКА ФОРМА НА ВРОДЕНА НАДБЪБРЕЧНА
ХИПЕРПЛАЗИЯ –
„МОЗАЙКА ОТ ПОЗНАТО И НЕИЗВЕСТНО“

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Научна специалност „Педиатрия“

Научен ръководител:
Доц. д-р Соня В. Галчева, дм.

ВАРНА, 2025

Дисертационният труд съдържа общо 182 страници, онагледени с 36 таблици и 11 фигури. Библиографията съдържа 262 литературни източника, от тях 3 на кирилица и 259 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет към Катедра по Педиатрия на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 10.09.2025 г.

Научно жури:

Председател:

Проф. д-р Виолета Михова Йотова, дм, дн., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Външни членове:

Доц. д-р Маргарита Аршинкова, д.м., СБАЛДБ "Проф. д-р Иван Митев", гр. София

Доц. д-р Нарцис Калева – Ходжева, к.м.н., УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

Доц. д-р Чайка Петрова, д.м., УМБАЛ "Д-р Георги Странски", гр. Плевен

Вътрешни членове:

Проф. д-р Виолета Михова Йотова, дм, дн., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Проф. д-р Радослав Йосифов Георгиев, д.м., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Резервни членове:

Доц. д-р Даниел Илиев Илиев, д.м. д.м., МБАЛ „Света София, Аренсия ЕИМ България, гр. София

Доц. д-р Красимира Иванова Колева, д.м., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Катедра по педиатрия, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна, проведен на 10.09.2025 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на **06.11.2025 г. от 13 ч.** в зала 501 ет.5 в УМБАЛ „Света Марина“ на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ-Варна и са публикувани на интернет страницата на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения в текста	5
ЧАСТ I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ, ЦЕЛ И НАУЧНИ ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	9
ЧАСТ III. ДИЗАЙН И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО	11
1. Дизайн и подбор на участниците в проучването.....	11
2. Методи на проучването.....	12
3. Медико-статистическа обработка на данните.....	20
ЧАСТ IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ	
1. Обща характеристика на участниците в изследването.....	23
2. Перинатална анамнеза и фамилна обремененост с хиперандрогенни и репродуктивни проблеми.....	24
3. Ауксологична характеристика на НВНХ-участничките и контролите в изследването, с определяне на честотата на НТ и затлъстяване.....	25
4. Клинична симптоматика и оценка за наличие на хиперандрогенизъм при участничките в изследването.....	27
5. Хормонален профил на участничките в изследването.....	32
6. Кардио-метаболитни показатели при участничките според груповата им принадлежност.....	36
7. Нива на адипокини и CRP при участничките според груповата им принадлежност.....	44
8. Телесен състав при участничките според груповата им принадлежност.....	49
9. Психологическа оценка и качество на живот.....	51
ЧАСТ V ОБСЪЖДАНЕ.....	56
ЧАСТ VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ.....	79

ЧАСТ VII ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	82
ЧАСТ VIII ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ЧАСТ IX НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	85
БЛАГОДАРНОСТИ.....	86

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

3 β HSD – 3 β хидроскостероид дехидрогеназа

17 β HSD - 3 β хидроскостероид дехидрогеназа

17ОНР – 17-хидрокси прогестерон

21-ОН – 21-хидроксилаза

А - аскетизъм

АА – андрогенна алопекция

АП - афективни проблеми

АХ – артериална хипертония

БММ – безматна маса

ВМТ – висцерална матна тъкан

ВНХ – вродена надбъбречна хиперплазия

ГК – глюкокортикоиди

ДАН – диастолно артериално налягане

ЕД - емоционална дисрегулация

ИД - интероцептивни дефицити

ИР – инсулинова резистентност

ИТМ – индекс на телесна маса

КМП – костна минерална плътност

КМС – костен минерален състав

КС – кортикостероиди

ЛА - личностна алиенация

ЛХ – лутеинизиращ хормон

МА - междуличностна алиенация

ММ – матна маса

МП - междуличностни проблеми

МТ – матна тъкан

НБЖ – надбъбречни жлези

НВНХ – некласическа вродена надбъбречна хиперплазия

НМО - неуверенност в междуличностните отношения

НС - ниска самооценка

ОПН - обща психологическа неприспособимост

ОТ – обиколка на талията

ОХ – общ холестерол

П - перфекционизъм

ПП - преждевременно пубархе

С - свръхконтрол

САН – систолно артериално налягане

СЗ - страх от зрелостта

СЗО – световна здравна организация

СПКЯ – синдром на поликистоза на яйчниците

ССЗ – сърдечно-съдови заболявания

Т – тестостерон

Тг - триглицериди

ФСХ – фоликулостимулиращ хормон

АСТН – адренокорикотропен хормон

АМН – антимюлеров хормон

CRP – С-реактивен протеин

DEXA – двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия

DHEA – дехидроепиандростерон

DHEA-S – дехидроепиандростерон сулфат

Fat % - процент мазнини (мастна маса)

HDL – холестерол – липопротеинов холестерол с висока плътност

LBM - безмастна телесна маса

LDL – холестерол - липопротеинов холестерол с ниска плътност

LM - безмастна (мускулна) маса

QoL – качество на живот

SHBG - свързващ половите хормони глобулин

ВЪВЕДЕНИЕ

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) представлява хетерогенна група от автозомно-рецесивно унаследени ензимопатии, които водят до нарушен синтез на глюкокортикоиди и/или минералкортикоиди в надбъбречната кора. В над 95% от случаите е налице дефицит на ензима 21-хидроксилаза (21-ОН), ключов в процеса на стероидогенеза, чиято недостатъчност обуславя натрупване на междинни метаболити-прекурсори (напр. 17-хидроксипрогестерон (17-ОНР), с последваща повишена синтеза на надбъбречни андрогени. Наличният хиперандрогенизъм при тази група заболявания детерминира широк спектър от клинични прояви, вариращи от тежка класическа форма в неонатална възраст до по-леки, некласически варианти, изявяващи се в по-късен етап на живота.

Некласическата форма на ВНХ (НВНХ) е описана за първи път от *Decourt и съавт.* през 1957 г., с генетично-молекулярно дефиниране през 1984 г. от *White, New и Dupont*. Тя представлява моногенно автозомно-рецесивно състояние, дължащо се най-често на мутации в CYP21A2 гена, разположен в късото рамо на 6-та хромозома (6p21). Честотата ѝ варира от 1:100 до 1:500 живородени, като в над 90% от случаите се касае за рекомбинационни събития между функционалния ген и неговия псевдоген. Генната конверсия и унипарентната изодизомия също могат да бъдат етиологични фактори, макар и значително по-рядко.

Клиничната изява при ВНХ е полиморфна и зависи от степента на остатъчна ензимна активност. При класическите варианти („проста вирилизираща“/“сол-губеща“ форма), характеризиращи се с под 2% ензимна активност на 21-ОН, се наблюдават тежки клинични прояви още в неонаталния период. В контраст, при НВНХ активността на този ензим е частично запазена (до 20–70%), което обуславя по-леката, респективно, по-късна изява на клиничната симптоматика. Последната се определя от наличния хиперандрогенизъм с начало в предпубертетна, пубертетна или зряла възраст и се характеризира с развитие на преждевременно пубархе, хирзутизъм, акне, менструални нарушения, ановулация, поликистозни яйчници, както и с нарушения в растежа и костното съзряване. При по-зрелите жени водещи клинични прояви са хирзутизмът и нарушеният фертилитет, често съпътствани от психологически дистрес. Едно от основните предизвикателства на това „познато“ заболяване е слабата корелация между генотипа и фенотипа при пациентките, което е предпоставка за значими диагностични затруднения и несвоевременното им и/или погрешно диагностициране с други

хиперандрогенни състояния, което превръща НВНХ в сложна „мозайка от познато и непознато“.

През последното десетилетие вниманието все повече е насочено към изследване на дългосрочните последици от наличието на хроничен хиперандрогенизъм при пациентки с НВНХ. Установява се възможна връзка между андрогенния излишък и развитието на компонентите на метаболитния синдром, включително инсулинова резистентност (ИР), дислипидемия, артериална хипертония, централно затлъстяване и тип 2 захарен диабет. Разгръща се хипотезата, че висцералният адипозитет, частично обусловен от излишъка на андрогени, води до неблагоприятна промяна в телесния състав на пациентките с НВНХ, съответно до повишен кардиометаболически риск.

Наред с кардиометаболично-хормоналните нарушения, диагностицирането, лечението и проследяването на пациентките с НВНХ има и значим психо-социален резонанс. Засегнатите жени често съобщават за занижено самочувствие, затруднена социална адаптация и понижено качество на живот, особено в случаите на късно диагностициране и неадекватен терапевтичен контрол. По този начин хроничният хиперандрогенизъм, телесните промени и фертилните затруднения (настоящи или бъдещи) се явяват ключовите фактори за влошен психо-емоционален комфорт, въпреки че систематичните изследвания, разглеждащи комплексно взаимодействието между хормоналния профил, телесния състав, метаболитния статус и психо-социалната адаптация при жени с НВНХ, остават ограничени.

В този контекст, необходимостта от по-задълбочено проучване на НВНХ като мултисистемно хронично състояние, с потенциални дългосрочни усложнения, придобива особена значимост. Актуалността на темата се обуславя както от високата честота на заболяването, така и от ниската му разпознаваемост, възможностите за ранна интервенция и подобрене на качеството на живот чрез интегриране на мултидисциплинарен подход в грижата за това „познато-непознато“ заболяване. Разбирането на патофизиологичните взаимовръзки между хиперандрогенизма, метаболитния риск, телесния състав и психо-емоционалното състояние има потенциал да допринесе за създаване на оптимизирани диагностични и терапевтични стратегии при тази значима, но често подценявана клинична диагноза.

ЧАСТ II. ПРЕДПОСТАВКИ, ЦЕЛ И НАУЧНИ ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Предпоставки за избор на тема на научното изследване

1.1 Малък брой научни изследвания в световната литература, разглеждащи редица аспекти на неklasическата вродена надбъбречна хиперплазия (НВНХ), особено в детско-юношеска възраст, в съчетание с наличието на противоречиви резултати.

1.2 Малък брой проучвания с противоречиви резултати относно връзката на хиперандрогенизма при НВНХ и наличието на метаболитни и сърдечно-съдови нарушения.

1.3 Изключително оскъдни данни в световната литература за телесния състав при пациенти с НВНХ и връзката му с наличния хиперандрогенизъм.

1.4 Изключително оскъдни данни в световната литература относно психологическата оценка и качеството на живот при пациенти с НВНХ.

1.5 Цялостното и системно изследване на пациентки с НВНХ ще е пилотно за страната и едно от малкото в световен мащаб.

1.6 Реализирането на научния труд с цялостно и системно изследване на пациентки с НВНХ ще увеличи значително познанието за това заболяване, което често остава неразпознато или се припокрива с други състояния на хиперандрогенизъм.

2. Цел

Цел на настоящия научен труд е да се оцени кардиометаболитния риск, телесен състав, психологическото възприятие и качеството на живот при пациентки, диагностицирани с неklasическа форма на вродена надбъбречна хиперплазия (НВНХ), като се изследва асоциацията им с наличния клиничен и/или биохимичен хиперандрогенизъм и резултатите се съпоставят с тези на здрави контроли.

3. Научни задачи

- 3.1 Да се оцени клиничния и лабораторен профил на девойки и жени на възраст до 30 години, диагностицирани с НВНХ.
- 3.2 Да се определи честотата на наднормено тегло и затлъстяване сред девойки и жени на възраст до 30 години, диагностицирани с НВНХ.
- 3.3 Да се определи вида и честотата на кардиометаболитни нарушения (дислипидемия, инсулинова резистентност, хипертония, отклонения в глюкозната хомеостаза) при девойки и жени на възраст до 30 години, диагностицирани с НВНХ, в сравнение със здрави контроли.
- 3.4 Да се анализира връзката между кардиометаболитния риск и наличния клиничен/биохимичен хиперандрогенизъм при девойки и жени на възраст до 30 години, диагностицирани с НВНХ.
- 3.5 Да се сравнят серумните нива на някои адипокини (*адипонектин* и *лептин*) при пациентки с НВНХ и здрави контроли, като се потърсят налични зависимости с показателите за кардиометаболитен риск и хиперандрогенизъм.
- 3.6 Да се оцени телесният състав на девойки и жени на възраст до 30 години, диагностицирани с НВНХ в сравнение със здрави контроли, като се изследва наличието на зависимост между телесния състав и клиничните/лабораторни характеристики на адренален хиперандрогенизъм и показателите за наличие на кардиометаболитни нарушения.
- 3.7 Да се оцени психо-социалната и психо-емоционална адаптация и поведение при пациентки с НВНХ в сравнение със здрави контроли.
- 3.8 Да се оцени качеството на живот на девойки и жени на възраст до 30 години, диагностицирани с НВНХ в сравнение със здрави контроли.

ЧАСТ III. ДИЗАЙН, УЧАСТНИЦИ И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Дизайн и подбор на участниците в проучването

Клиничното проучване се проведе по протокол за научно изследване тип „случай-контрола“ като таргет за участие в него бяха девойки и млади жени, диагностицирани с НВНХ и съответстващи им по пол и възраст здрави контроли. В продължение на 3 години (между 2019 г. и 2022 г.) се осъществи цялостното обследване на потенциалните участници, което се реализира на територията на Първа детска клиника, ДООИЛ и някои други прилежащи клинични и изследователски структури на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – гр. Варна сред които Клиниката по образна диагностика и Клинична лаборатория.

Набирането на участници се реализира чрез внимателен оглед на пациентските регистри на клиниката по детска ендокринология на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – гр. Варна, както и чрез целевото насочване на пациенти/здравни контроли от специалисти по детска ендокринология и болести на обмяната, работещи в доболничната помощ в гр. Варна, гр. Добрич, гр. Русе и гр. Бургас. След запознаване с всички процедури по изследването, потенциалните участници бяха оценени на база точно определени критерии за включване и изключване както за групата „пациентки с НВНХ“, така и за съответстващите им „здравни контроли“.

Критерии за включване на пациентки с НВНХ:

- възраст: 8-30 години
- потвърдена диагноза НВНХ
- подписано информирано съгласие от родител или настойник за лицата под 18-годишна възраст или от самия пациент при навършени 18 години

Изключващи критерии за пациентки с НВНХ :

- възраст под 8 или над 30 години
- наличие на друго хиперандрогенно състояние
- отказ от подписване на информирано съгласие

Критерии за включване на контроли:

- възраст: 8-30 години
- липса на друго ендокринологично или хронично заболяване
- подписано информирано съгласие от участник при навършени 18 години или подписано информирано съгласие от родител и/или настойник за лицата под 18-годишна възраст

Изключващи критерии за контроли:

- възраст под 8 или над 30 години
- наличие на подлежащо ендокринологично или хронично заболяване
- отказ от подписване на информираното съгласие
-

Протоколът на изследването е разгледан от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински Университет – Варна и е одобрен с решение **№88 от 28.11.2019 г.**, преди да започне включването на участниците (**Приложение 1**). Осъществяване на проучването бе частично финансирано чрез проект **№ 20026/2021-2023 г.** към Фонд „Наука“ на Медицински Университет – Варна (**Приложение 2**).

Участието на всички индивиди в проучването е напълно доброволно, като всеки бе свободен да се оттегли по всяко време, без да посочва конкретна причина. Всички участници получиха устна и писмена информация за изследването и предстоящите процедури, можеха свободно да задават въпроси, на които да получат отговор от изследователя. Процесът по започване на процедурите по проучването за всеки участник започваше с подписването на Информирано съгласие (**Приложение 3**).

С цел спазване на етичните изисквания за анонимност при обработка на данните, всеки включил се пациент получи индивидуален и анонимен код за участие.

2. Методи на проучването

2.1. Структурирано интервю (Приложение 4)

При планираното си посещение в Центъра в УМБАЛ “Св. Марина” ЕАД - Варна, всеки участник в изследването (в присъствие на родител/настойник) бе анкетиран по предварително разработен въпросник относно:

- дата на раждане
- анамнеза на бременността и раждането
- перинатална анамнеза за доношеност, тегло при раждането и послеродов период
- хранене и захранване в кърмаческа и детска възраст
- анамнеза на предходни или съпътстващи хронични заболявания при участниците
- фамилна анамнеза за социално-значими заболявания, хиперандрогенни състояния или заболявания сред родственици по първа и втора линия

- фамилна анамнеза за репродуктивни неудачи при членове на семейството по първа и втора линия
- лекарствена анамнеза за прием на медикаменти при участниците
- възраст при поставяне на диагнозата за пациентките с НВНХ
- клинични симптоми (хирзуртизм, акне, менструални нарушения и др.) – с набиране на допълнителни данни за начало и прогресия на симптомите.

2.2 Антропометрични измервания

Всички антропометрични измервания се осъществиха сутринта в деня на изследването от един добре обучен изследовател, с използване на един и същ инструментариум.

• **Теглото (Т)** се измери с точност до 0,1 кг. посредством калибрирана дигитална везна SECA 861 (SECA Ltd, Hamburg, Germany), без обувки и връхни дрехи

• **Ръстът (Р)** се измери двукратно с точност до 1 мм. с помощта на сертифициран и стандартизиран медицински ръстомер Harpenden 2000 (Hamburg, Germany) при изправен стоеж и позиция на глава в хоризонтална Франкфуртска равнина, без обувки и връхни дрехи

• **Обиколката на талията (ОТ)** се измери двукратно с точност до 0,1 см. с неразтеглив, еластичен метър SECA 201 (Seca Ltd., Hamburg, Germany), разположен на хоризонталната линия, разделяща дясната средна аксиларна линия между долния ръб на десето ребро и крилото на илиачната кост. Изследването се проведе след отстраняване на всички горни дрехи на участниците, при изправена позиция на участника, в края на спокойно издишване.

За оценка на наличието на наднормено тегло (НТ) или затлъстяване бе изчислен **Индекс на телесна маса (ИТМ)** по стандартната формула $ИТМ = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$.

Наличието на НТ и затлъстяване се определи, прилагайки международните IOTF референтни стойности на ИТМ за деца и юноши, в зависимост от пола и възрастта. НТ се дефинира като ИТМ между 85-и и 95-и персентил за съответния пол и възрастова група, равняващ се на ИТМ между 25,00-29,99 kg/m² при възрастни. Като затлъстели се определиха онези участници, при които ИТМ бе над 95-ия персентил за съответния пол и възраст и съответстваше на индекс на Quetelet при възрастни $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (216).

Наличието на абдоминално затлъстяване се определи при $ОТ \geq 90$ -ти персентил за съответната възраст (217).

2.3 Клиничен преглед

При всички участнички се проведе **пълнен физикален преглед**, с насочено внимание към наличието на прояви на **клиничен хиперандрогенизъм** като хирзутизъм, акне, косопад, силно омазняване на косата, клиторомегалия и др.

- за оценка на наличния **хирзутизъм** се приложи модифициран вариант на **скалата Ferriman-Gallwey (Приложение 5)** с полусубективен анализ на наличното окосмяване в девет андрогензависими зони. На всяка от тези зони бе дадена оценка от 0 (при липса на терминални косми) до 4 (при обширен растеж на терминални косми), като наличието на ≥ 8 точки съответства на наличието на клиничен хирзутизъм.
- **пубертетното развитие** се определи чрез стадиране по метода на *Tanner* с допълнително уточняване на възрастта на настъпване на менархе и с преглед на половия статус за наличие на клиторомегалия.
- **артериалното налягане (АН)** се измери със сфигмоманометър, с големина на маншета, съответстваща на възрастта на пациентките. Приложи се аускултаторния метод на Korotkoff, с измерване на АН на дясната мишница на участничките, в седнало положение след 30 минути покой и среда на мишницата на нивото на сърцето (American Heart Association 2019). Систолното артериално налягане (САН) се отчете при поява на първи ясен тон (I фаза на Korotkoff), а диастолното артериално налягане (ДАН) – при пълно изчезване на тоновете (V фаза на Korotkoff). Измерването се извърши трикратно през 2 минути като за анализа се използва средната аритметична стойност от последните две измервания, поотделно за САН и ДАН.
- **пулсовата честота** се измери на a.radialis в седнало положение на участника за 1 минута.

2.4 Лабораторни биохимични и хормонални изследвания

Биохимичните и хормонални лабораторни показатели са изследвани в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – гр. Варна. Всички кръвни проби са взети от периферна венозна кръв при стандартизирани условия – сутрин на гладно след 12 - часова хранителна пауза и при максимално щадене на участниците и пациентите. Допълнително се изолира серум чрез ползване на вакутейнер с гел сепаратор, центрофугиран за 15 минути при 2500 G. Серумите за 17ОНР, адипонектин и лептин са отпипетирани във вакутейнери без адитив, с последващо съхранение на материала във фризер при температура -80°C. Изследването на целия сет от проби се извърши непосредствено след еднократно размразяване от специализирания екип на Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна.

Изследвани са следните маркери:

- **кръвна глюкоза (mmol/l)** - приложи се ензимен хексокиназен метод на апарат с използван биохимичен анализатор ADVIA chemistry 1800, Siemens. Референтните стойности за лабораторията са 3,3 – 5,6 mmol/l.

- **липиден профил: общ холестерол (mmol/l)** - измери се чрез ензимно определяне с холестеролестераза, холестеролоксидаза, пероксидаза (ензимен метод CHE-CHOD-POD) и колориметрия (Trinder) с норми за лабораторията между 2,7-5,2 mmol/l; **триглицеридите (T₂)(mmol/l)** се изследваха посредством ензимна хидролиза с липаза и колориметрично определяне на глицерола с глицеролкиназа, глицерофосфатоксидаза и пероксидаза (ензимен метод GPO-POD) (Trinder), с референтни стойности от 0,4 до 1,77 mmol/l. Холестерол в **HDL (mmol/l)** - преципитация на LDL и VLDL и определяне на холестерола в надутаечната течност, с граници на нормалните стойности между 1,03-1,55 mmol/l. Холестерол в **LDL (mmol/l)** - с изчисление по формулата на Friedewald, с референтна стойност за лабораторията до 2,6 mmol/l. Всички липидни показатели са анализирани на апарат с използван биохимичен анализатор ADVIA chemistry 1800, Siemens.

- **C-реактивен протеин (CRP) (mg/l)** се изследва на апарат с използван биохимичен анализатор ADVIA chemistry 1800, Siemens, с приложение на имуно-турбидиметричен анализ. Референтните стойности за лабораторията са от 0-5 mg/ml.

- **човешки инсулин** – използва се търговски кит (DRG Insulin Enzyme Immunoassay Kit) за количествено определяне на инсулин в човешки серум/плазма чрез сандвичен ензимен имуноанализ (ELISA). Тестът регистрира нива на инсулин между 0 и 100 µIU/ml,

като чувствителността на метода се определя на 1,76 $\mu\text{IU/ml}$, с референтни стойности от 2-29,1 u(IU)/mL .

Стойностите на кръвната глюкоза и инсулина се използват за изчисляване на хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност (НОМА-IR). За целта се приложи общоприетата формула: **НОМА-IR = {кръвна глюкоза на гладно (mmol/l) x инсулин на гладно ($\mu\text{IU/ml}$)} / 22,5**. Стойностите на НОМА-IR >2,6 се асоциират с наличие на инсулинова резистентност (ИР).

Хормоналните показатели също са изследвани сутрин на гладно, във фоликуларна фаза (между 3-ти – 5-ти ден) на менструалния цикъл на участничките, като при пациентките на хормонално лечение последното е преустановено минимум 48 часа преди провеждане на лабораторното тестване за:

- **лутеинизиращ хормон (LH, LH) (IU/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,05 IU/l. Референтните стойности за теста във фоликуларна фаза са между 1,1-11,6 mIU/ml. За анализа е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

- **фоликулостимулиращ хормон (FSH, FSH) (IU/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,1 IU/l. Референтни стойности за теста във фоликуларна фаза са между 2,8-11,3 mIU/ml. За анализа е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

- **естрадиол (pmol/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,39 pmol/l. Референтните стойности са до 529 pmol/L. За анализа е използван имунологичен анализатор ADVIA Centaur CP, Siemens.

- **тестостерон (T) (nmol/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,5 nmol/l. Референтни стойности за теста са между 0 – 1,38 nmol/l. За определяне е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

- **андростендион (nmol/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,3 nmol/l. Референтните стойности са между 1-11,5 nmol/l. За определяне е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

- **дехидроепиандостерон сулфат (DHEA-S) ($\mu\text{mol/l}$)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,08 $\mu\text{mol/l}$. Референтните стойности са между 0,95-11,67 $\mu\text{mol/l}$. За определяне е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

• **17 - ОН – прогестерон (17ОНР) (ng/ml):** NovaTec, Germany, LOD = 0,05 ng/ml; Кръстосана реактивност: с 11-деоксикортизол (0,846%), с прогестерон (0,590%), с прегнелон (0,250%), с тестостерон (0,017%); с алдостерон, андростендион, кортизол, ДНЕА, преднизолон, холестерол: < 0,01%. Методът е идентичен за базални или стимулирани серумни концентрации. Серумните нива на 17ОНР са отчетени в ng/ml. Референтните стойности за деца са между 0,2 - 0,9 ng/ml, а при жени във фоликуларна фаза на менструалния цикъл са между 0,2-1,3 ng/ml и между 1,0-4,5 ng/ml в лутеалната фаза на цикъла.

• **свързващ половите хормони глобулин (SHBG) (nmol/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,02 nmol/l. Референтните стойности за теста са между 18-144 nmol/l. За определяне е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

• **антимюлеров хормон (АМН) (pmol/l)** - електрохемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,21 pmol/l. Референтните стойности за теста са между 2,1-84,1 pmol/L. За определяне е използван имунологичен анализатор Cobas e 601, ROCHE.

• **пролактин (mIU/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 10,6 mIU/l. Референтните стойности са между 40 - 530 uIU/ml. За определяне е използван имунологичен анализатор Immulite 2000 Xpi, Siemens.

• **кортизол (nmol/l)** - хемилуминисцентен имунологичен анализ с неизотопно маркиране на антитела при LOD = 0,5 nmol/l. Референтните стойности са между 115,7 – 451,2 nmol/l. За определяне е използван имунологичен анализатор ADVIA Centaur CP, Siemens.

• **адипонектин (µg/ml)** е измерен чрез ELISA-метод за количествено определяне (enzyme-linked immunosorbent assays) с готов тест-набор (Human Adiponectin ELISA, BioVendor, Czech Republic). Серумните нива са отчетени в µg/ml. При LOD 0,026 µg/ml референтните стойности за жени са: при ИТМ < 25,0 кг/м² 13,6±5,4µg/ml; при ИТМ 25,0-29,99 кг/м² 13,9±8,6µg/ml; при ИТМ > 30 кг/м² 11,4±3,8 µg/ml.

• **лептин (ng/ml)** е измерен чрез ELISA-метод за количествено определяне (enzyme-linked immunosorbent assays) с готов тест-набор (Leptin-ELISA Kit, DIASource, Belgium). Серумните нива са отчетени в ng/ml. При LOD 0,04 ng/ml референтните стойности за жени са: при ИТМ 14-17,99 кг/м² 0,5-0,7 ng/ml; при ИТМ 18,0-24,99 кг/м² 0,5-7,9 ng/ml; при ИТМ 25,0-29,99 кг/м² 4,1-14,5 ng/ml; при ИТМ > 30,0 кг/м² 5,5-40,4 ng/ml.

2.5 Ехографско изследване на яйчници и матка

При всеки участник се проведе ултраехоскопия на яйчници и матка, с цел изключване на наличието на абнормни структури/тумори. Използва се ехограф „ALOKA Prosound SSG-3500” с трансабдоминален трансдюсер с плаваща честота от 3,5 до 6 MHz, като изследването се извърши от един и същ изследовател, неинформиран предварително относно клиничното състояние и лабораторните резултати на участничките.

2.6 Денситометрично изследване чрез двойно енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA)

DEXA денситометрията (dual-energy X-ray absorptiometry - двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия) се проведе в Клиниката по образна диагностика, като измерванията се осъществиха с апарат LUNAR Prodigy Pro iDXA (GE Healthcare, USA) с помощта на софтуерен продукт CoreScan™ (GE HealthCare, USA). Калибрацията на апарата се провежда ежедневно посредством фантом и съгласно инструкциите на производителя.

DEXA е рентгенова изобразителна техника, при която от рентгеновата тръба се излъчва лъчение с два енергийни пика/лъча, при преминаване, на които през тъканите се отчита различното им отслабване според типа вещество (тъкан), през която преминават. Като резултат от провеждането на DEXA денситометрията се получава информация за трите основни компартмента: безмастна (мускулна), мастна и костна маса.

Осъществи се **целотелесна остеоденситометрия** (total body less head, TBLH) с определяне на КП (BA - bone area), цт-КМП (BMD - bone mineral density, g/cm²) и цт-КМС (BMC - bone mineral content, g). Чрез вграден софтуер автоматично се оцениха и **параметрите на телесно разпределение с оценка на телесния състав**, включващи изчисление на количеството (g) и процента (%) ММ (количеството мазнини в тялото) и БММ (количеството безмастната маса в тялото, включващо органи, кожа и всички телесни тъкани вкл. и мускулната тъкан) с разпределение на мастната тъкан – по андроиден и гиноиден тип, както и оценка на съотношениято андроидна/гиноидна МТ. Долната граница на андроидната област се дефинира от хоризонталната линия минаваща през горния ръб на илиачния гребен, докато горната граница се разполага краниално и представлява хоризонтална линия отстояща на разстояние равняващо се на 20% от разстоянието между илиачния гребен и основата на черепа. Гиноидната област включва

ханша и горната част на бедрата. Горната ѝ граница представлява хоризонтална линия разположена каудално от илиачния гребен на разстояние 1,5 пъти височината на андроидния регион, а долната ѝ граница се дефинира като хоризонтална линия разположена каудално от горната граница на разстояние равно на 2 пъти височината на андроидния регион.

2.7 Психологическа оценка

Психологическата оценка бе направена с помощта на стандартизиран въпросник EDI-3, състоящ се от 91 елемента, организирани в 12 основни скали (<https://www.eat-26.com/eating-disorder-inventory-3>) (**Приложение 6**). *Девет* от тези скали са психологически и включват анализ за **ниска самооценка** (НС), **личностна алиенация** (ЛА), **неувереност в междуличностните отношения** (НМО), **междуличностна алиенация** (МА), **интероцептивни дефицити** (ИД), **емоционална дисрегулация** (ЕД), **перфекционизъм** (П), **аскетизъм** (А) и **страх от зрелостта** (СЗ); *три* скали оценяват нагласите спрямо храненето и отношението към фигурата - **стремеж към слаба фигура**, **булимия** и **неудоволетвореност от фигурата**. Инструментът предлага и **пет композитни психологически скали** – **неефективност** (Н) – включващ ниска самооценка+ личностна алиенация, **междуличностни проблеми** (МП) – неувереност+междуличностна алиенация, **афективни проблеми** (АП) – интероцептивни дефицити+емоционална дисрегулация, **свърхконтрол** (С) - перфекционизъм+аскетизъм, **обща психологическа неприспособност** (ОПН) – обединяваща 9-те психологически скали.

При анализ на резултатите, същите се представят чрез интерпретативен графичен доклад в стандартни Т-точки, с нормиране за възрастите от 10 до 73 години, като изчисляването на по-висок скор се асоциира с влошаване на изследваната функция и влошено психично здраве.

2.8 Оценка на качеството на живот

За да се оцени качеството на живот на участниците се използва валидиран кратък въпросник за качеството на живот-26 на Световната здравна организация (**WHOQOL-BREF 26**) (**Приложение 7**). Въпросникът оценява **физическото (D1)** и **психологическото (D2) здраве**, **социалните взаимоотношения (D3)** и **околната среда (D4)** (<https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-bref>).

D1 блокът изследва елементите на мобилност, ежедневни дейности, функционален капацитет, енергия, болка и сън. Измерванията на **D2** включват представа за личността, негативни мисли, положителни нагласи, самочувствие, манталитет, способност за учене, концентрация на паметта, религия и психическо състояние. **D3** частта съдържа въпроси относно личните взаимоотношения, социалната подкрепа и сексуалния живот на анкетираните. Здравната област на околната среда **D4** обхваща въпроси, свързани с финансови ресурси, безопасност, здраве и социални услуги, възможности за придобиване на нови умения и знания, отдых, околна среда (шум, замърсяване на въздуха и т.н.) и транспорт. Всеки отделен елемент от въпросника се оценява по петстепенна ординална скала за отговор с брой точки от 1 до 5, с последващо линейно трансформиране на резултатите от 0 до 100 %, като изчисляването на по-висок процент се асоциира с по-високо качество на живот.

3. Медико-статистическа обработка на данните

За обработка на данните е използван специализиран статистически пакет за персонален компютър – SPSS for Windows, версия 25.0 (Chicago, IL, USA). Нивото на статистическа значимост е възприето като стойности $p \leq 0,05$.

При обработката на данните са приложени следните методи на анализ:

3.1. Метод на статистическа групировка на данните – признаците са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни, степенни и динамични статистически редове.

3.2. Метод на статистическо оценяване:

а) точкови оценки – за изчисляване на средната аритметична величина на непрекъснати признаци;

б) интервални оценки:

- Доверителна вероятност (сигнификантност) – p . При коефициенти $p=0,95$ (95%), грешката от I род е 0,05 (5%);
- Интервали на доверителност (CI). Използвани са 95% интервали на доверителност около точковата оценка, които се интерпретират като вероятност този интервал да съдържа реалната точкова стойност в 95% от случаите.

3.3. Графичен метод – използвани са линейни и плоскостни графични изображения, обемни диаграми и други диаграми.

3.4. Описателен (дескриптивен) анализ - с определяне мерки за централна тенденция, мерки за разсейване на разпределението.

3.5. Вариационен анализ - при сравняване на непрекъснати променливи са използвани анализи на независими подгрупи - t-тест на Student-Fisher при независими извадки, а при множествени сравнения на признаци с няколко категории е правена корекция на стойността на p по Bonferroni според броя на сравненията (ANOVA тест).

3.6. Непараметричен анализ – при анализ на категорийните признаци се използва критерий χ^2 (хи-квадрат) по Pearson. За някои сравнения се приложиха Mann-Whitney и Kolmogorov-Smirnov непараметрични тестове, които имат по-голяма статистическа мощ.

3.7. Корелационен анализ – определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson и на Spearman при неправилно разпределение. При оценка на някои признаци е използван и парциален множествен корелационен анализ, където при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори. Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при наличието на права асоциация.

Силата на взаимовръзката между два признака се определя от стойността на коефициента на корелация r :

- при $r < 0,30$ – слаба корелация
- при r между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
- при r между 0,50 и 0,70 – значителна корелация
- при r между 0,70 и 0,90 – силна корелация
- при $r > 0,90$ – много силна корелация

3.8. Линеен регресионен анализ – за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива се приложи многофакторен линеен регресионен анализ. Получените регресионни модели представят зависимата променлива като резултат от различни комбинации от независими или предикторни признаци по формулата: $y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$,

където y – изследвана непрекъсната променлива

β_0 – константа, наречена начална (intercept)

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ - изчислени регресионни коефициенти на променливите

$x_1, x_2, \dots, x_n$ – комбинация от независими признаци, чийто ефект се изпитва.

Използван е модел за обратно извеждане на незначимите променливи от регресионното уравнение, след като първоначално са включени всички променливи в регресията, с нива на значимост 0,05 за включване и 0,1 за изключване от уравнението.

ЧАСТ IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

1. Обща характеристика на участниците в изследването

След прилагане на всички включващи и изключващи критерии на протокола за участие в проучването и след подписване на съответното информирано съгласие, в изследването взеха участие общо **68** девойки и жени на възраст от 10 до 27 години.

С оглед изпълнение на поставените задачи, участничките бяха разпределени в две групи:

- а) девойки и жени, с поставена по протокол диагноза НВНХ, които за по-кратко ще бъдат отбелязвани в текста като „*пациентки*“ или „*НВНХ*“ (n=34).
- б) девойки и жени – „*контроли*“, със сходен на пациентките демографски и тегловен статус (n=34).

Средната *възраст* на всички участнички е $15,6 \pm 3,3$ г. (медиана 15,5 г. (13,0-17,0 г.)), като не се установява значима разлика в разпределението по възраст между двете оформени групи ($p=0,147$) (*Табл. 1*).

Табл. 1. Възрастова характеристика на участничките по групи

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (n=34)	КОНТРОЛИ (n=34)	p
възраст (г.)	$16,2 \pm 3,4$ {16,0 (13,7-17,7)}	$15,0 \pm 3,1$ {15,0 (13,0-17,0)}	ns

Резултатите са представени като средна стойност $\pm SD$ {медиана (25-75 персентил)}; ns – несигнификантна разлика

Средната *възраст* при диагностициране на НВНХ сред обхванатите девойки и млади жени е $14,4 \pm 4,0$ г. (от 6 до 24 годишна възраст), като към момента на изследването половината от пациентките провеждат *хронична терапия* с хидрокортизон (44,1%, n=15) или друг перорален медикамент (5,9%, n=2).

При всички участнички се определи стадия на *пубертетно развитие* по скалата на Tanner. Установи се, че над **60,3%** от всички изследвани момичета и млади жени са със завършено пубертетно развитие, **35,3%** са със стадий IV на развитие по Tanner, а едва 3 от участничките са с пубертетен стадий III. Нито една от участничките не е в предпубертетен (I) или начален (II) стадий на полово развитие. При анализ на данните

според груповата принадлежност, се доказва сигнификантно по-голям брой девойки/жени със завършено пубертетно развитие сред НВНХ участниците в сравнение с контролната група ($p=0,029$) (Табл. 2).

Табл. 2. Сравнение на стадия на пубертетно развитие на участниците по групи

Пубертетен стадий по Tanner	НВНХ (n=34)	КОНТРОЛИ (n=34)
III ст.	1 (2,9)	2 (5,9)
IV ст.	8 (23,5)	16 (47,1)
V ст.	25 (73,5)	16 (47,1)

Резултатите са представени като брой (%)

Всички изследвани девойки и млади жени съобщават за настъпило менархе и наличие на менструация, като средната *възраст при менархе* за цялата група е $11,6 \pm 1,4$ г., без да се установява сигнификантна разлика по отношение на изследвания показател между НВНХ и контролите ($11,6 \pm 1,3$ г. с/у $11,5 \pm 1,4$ г., $p=0,859$).

2. Перинатална анамнеза и фамилна обремененост с хиперандрогенни и репродуктивни проблеми

По време на структурираното интервю при всички участници се оцениха някои рискови фактори като тегло при раждане, ръст при раждане и гестационна възраст при раждане на участника, както и наличие на фамилна обремененост с хиперандрогенни състояния и/или репродуктивни проблеми сред родственици от първа линия (Табл. 3).

Родени недоносени са 5,8% от участниците с НВНХ, като не се демонстрира сигнификантна разлика в акустологичните показатели и морфологичната зрялост при раждане между двете изследвани групи ($p>0,05$). При парциален анализ на зависимостите между теглото и ръста при раждане на участниците с настоящите им антропометрични показатели се установява, че единствено в контролната група актуалното тегло корелира сигнификантно с теглото при раждане ($r=0,402$, $p=0,018$).

Съобщава се сигнификантно по-висока честота на фамилност с хиперандрогенни/менструални нарушения в семействата на пациентките с НВНХ в сравнение с групата на контролите ($p=0,011$), но при нито една от всички изследвани не

се декларира обремененост с репродуктивни неудачи сред роднините от първа или втора линия.

Табл. 3. Перинатални характеристики и обремененост при участниците по групи.

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ(N=34)	P
тегло при раждане (kg)	3115,0±427,4	3197,0±544,7	ns
ръст при раждане (см)	49,8±2,0	49,5±2,6	ns
гестационна възраст (седм.)	38,7±1,0	38,3±1,0	ns
обремененост с хиперандрогенизъм/менструални нарушения (%)	17,6 (n=6)	0 (n=0)	0,011
менархе на майката (год.)	12,2±1,2	11,9±1,2	ns

Резултатите са представени като средна стойност±SD или %; ns – несигнификантна разлика

3. Ауксологична характеристика на НВНХ-участничките и контролите в изследването, с определяне на честотата на НТ и затлъстяване

Следвайки протокола на това проуване, при всички девойки и млади жени се проведеха ауксологични измервания, последвани от задълбочена клинична оценка.

Не се доказва сигнификантна разлика по отношение на изследваните ауксологични параметри и показателите на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОТ) между участничките от двете групи (**Табл. 4**). Не се установява и значима разлика в тези показатели и при сравнение между НВНХ-участничките с и без медикаментозна терапия ($p>0,05$).

Прилагайки парциален корелационен анализ, с контролиране по възраст, пубертетен стадий на развитие и наличие на терапия, се потвърди наличието на очакваната правопрпорционална корелация между ИТМ и ОТ както при НВНХ

($r=0,723$, $p<0,0001$), така и при девоите и жените от контролната група ($r=0,650$, $p<0,0001$).

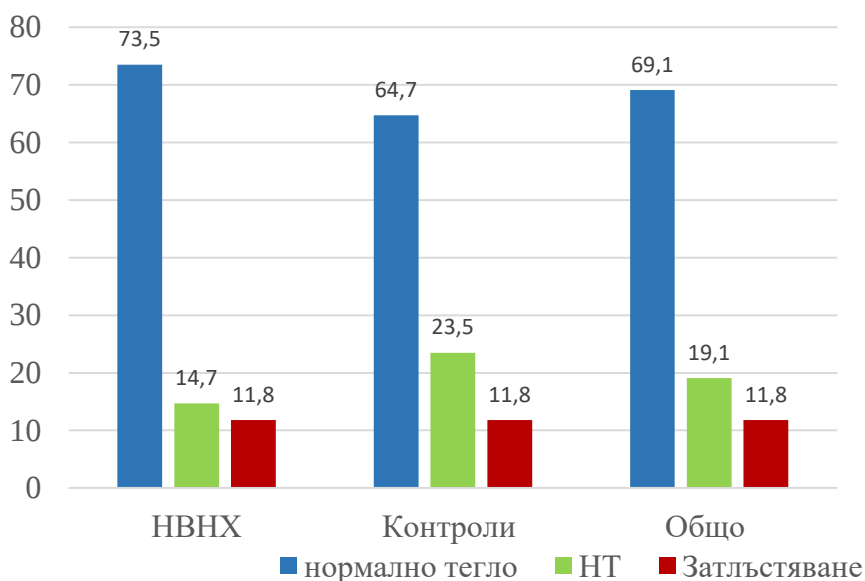
Табл. 4. Антропометрични данни на участващите момичета в проучването

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
тегло (kg)	57,3±12,0	58,9±9,2	ns
ръст (cm)	159,1±6,6	161,4±6,0	ns
ИТМ (kg/m²)	22,6±4,3	22,4±3,2	ns
ОТ (cm)	74,9±9,7	72,7±7,4	ns

Данните са представени като средна стойност±SD; ns – несигнификантна разлика

Прилагайки международните възрастови и полово специфични референтни стойности по Cole за 85-и и 95-и персентил на ИТМ и съответните диагностични стойности за възрастни се определи честотата на генерализирано наднормено тегло (НТ) и затлъстяване сред участниците, вкл. и по групи (**Фиг. 1**).

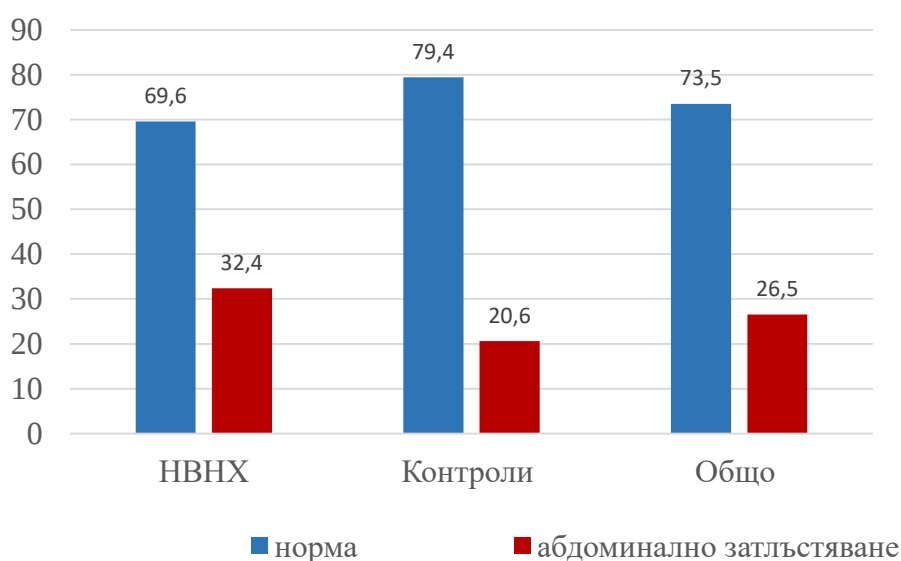
Фиг. 1. Честота на генерализирано НТ и затлъстяване на участниците, с разпределение и по групи (%)



Установява се, че малко **над 30%** от всички участнички са с НТ или генерализирано затлъстяване, без сигнификантна разлика в разпределението за отделните категории между двете групи ($p=0,643$).

Прилагайки нормите за ОТ за български момичета, респективно IDF критериите при навършена 18-годишна възраст, се изчисли и *относителния дял на абдоминално затлъстяване (Фиг. 2)*. Общо **26,5%** от всички участващи в изследването девойки и млади жени са с данни за налично абдоминално затлъстяване към датата на обследване.

Фиг. 2. Абдоминално затлъстяване при НВНХ участниците и контролите (%)



4. Клинична симптоматика и оценка за наличие на хиперандрогенизъм при участничките в изследването

В резултат от проведената анкета и клиничен преглед се оцениха някои водещи субективни оплаквания/клинични симптоми, асоциирани с наличието на хиперандрогенизъм.

Анамнестични данни за *преждевременно пубархе* (ПП) декларираят общо **27,9%** от участничките ($n=19$), като броят на девойките и млади жени с НВНХ, споделили за ранно настъпило пубархе, е два пъти повече отколкото броя на контролите със сходна медицинска история ($38,2\%$ с/у $17,6\%$, $p=0,06$).

Клиничният профил на момичетата и девойките от двете обследвани групи е представен в **Табл. 5**. Въпреки че се демонстрира сигнификантно по-висока честота на *андрогенни симптоми* при пациентките с НВНХ, при нито една от участничките в

изследването не се установява клинично наличие на *клиторомегалия* по време на физикалния преглед.

Табл. 5. Честота на клинични прояви на хиперандрогенизъм по групи

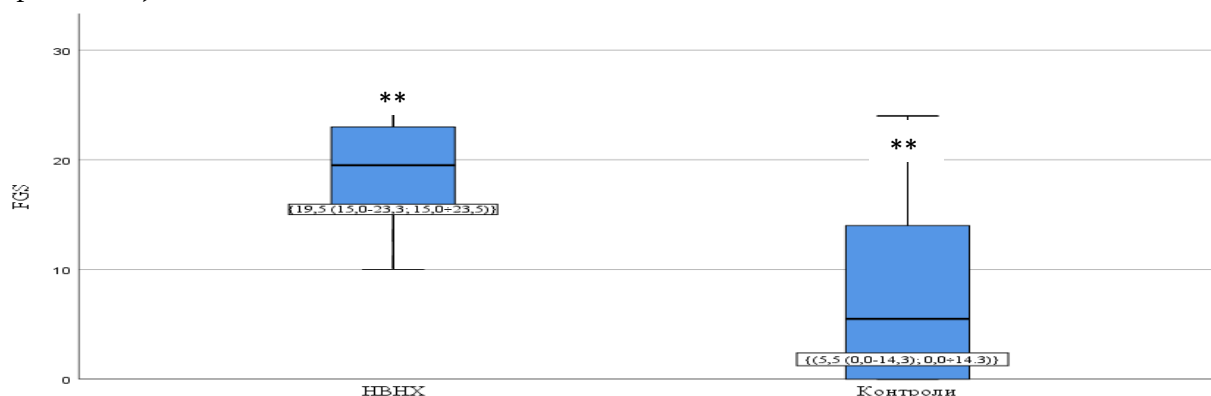
КЛИНИЧНА ПРОЯВА	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
<i>Хирзутизъм</i>	97,1	23,5	<0,0001
<i>Акне</i>	94,1	23,5	<0,0001
<i>Косопад</i>	64,7	11,8	<0,0001
<i>Омазняване на косата</i>	79,4	11,8	<0,0001

Резултатите са представени като %; ns – несигнификантна разлика

Наличието на *хирзутизъм* се оцени с помощта на модифициран вариант на *скалата на Ferriman-Gallwey (FGS)*, изследвайки наличното окосмяване в 9 андрогензависими зони, като се демонстрира значимо по-високи изчислени стойности на FGS при жените с НВНХ ($p<0,0001$) (**Фиг. 3**). Допълнително сравнение между НВНХ-участничките според наличието на медикаментозно лечение показва, че девойките и млади жени „на терапия“ са със значимо по-висок клиничен андрогенен скор спрямо НВНХ-жените без медикаментозно лечение {22 (19-25; 10÷27) с/у 15 (13,5-20; 10÷25)}, $p=0,017$.

Фиг. 3. Клиничен скор за хирзутизъм според груповата принадлежност.

Данните са представени като медиана (IQR 25-75; min÷max) (Mann-Whitney U test, $**p<0,0001$).



Сравнението на ауксологичните показатели, възрастта на настъпване на менархе и изчисления FGS при участнички, диагностицирани с НВНХ и разделени според анамнезата си за ПП е представено на **Табл. 6**. Доказа, че девойките с налично такова (n=13) имат сигнификантно по-ниска телесна маса и ИТМ, а само една участничка е с тегловен статус, съответстващ на наличието на генерализирано НТ ($p<0,05$).

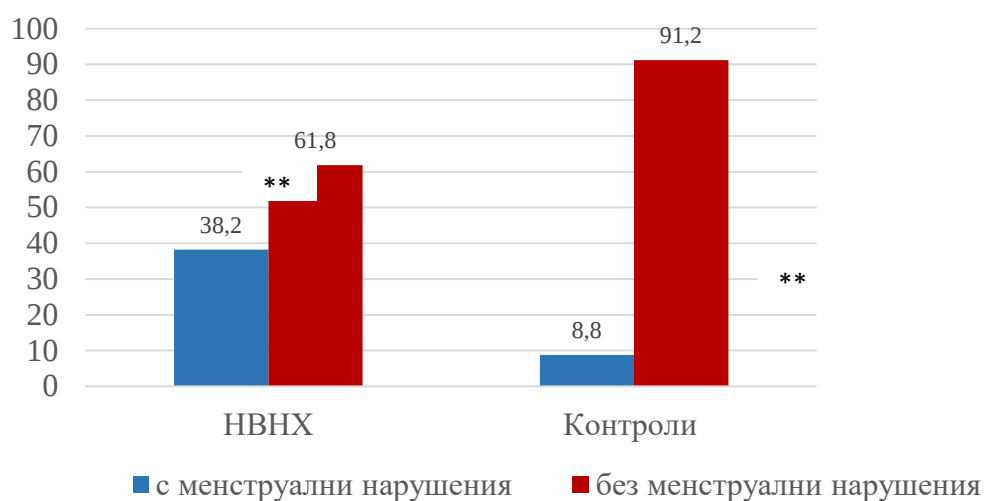
Табл. 6. Сравнение на НВНХ-участничките според анамнезата за преждевременно пубархе (ПП).

ПОКАЗАТЕЛ	ПП- ПОЛОЖИТЕЛНИ (N=13)	ПП- ОТРИЦАТЕЛНИ (N=21)	P
Възраст (г)	16,8±3,0	15,8±3,7	ns
Тегло (кг)	52,4±8,3	60,3±13,1	0,038
Ръст (см)	158,7±5,0	159,4±7,6	ns
ИТМ (кг/м²)	20,9±3,2	23,7±4,6	0,039
ОТ (см)	71,6±6,0	77,0±11,1	ns
възраст на менархе (г)	11,2±1,6	11,8±1,1	ns
FGS	17,6±5,6	19,3±5,2	ns
НТ/Затлъстяване (%)	7,7/0	19/19	0,016
Абдоминално затлъстяване (%)	15,4	42,9	ns

Данните са представени като средна стойност±SD или %; ns – несигнификантна разлика

Сред изследваните от нас девойки и жени се установява сигнификантна разлика в честотата на *менструалните нарушения* между пациентките с НВНХ и съответстващите контроли ($p=0,005$) (**Фиг. 4**).

Фиг. 4. Менструални нарушения сред участниците по групи (%)



** $p=0,005$

На **Табл. 7** е представено съпоставянето на HBHX-участниците с и без менструални нарушения по отношение на някои основни акусологични и клинични характеристики.

Въпреки че девойките и младите жени с HBHX и с наличие на менструални нарушения са с около 3 години по-възрастни спрямо участниците без менструални проблеми ($p=0,007$), то сравнението между тези две подгрупи не демонстрира сигнификантност по отношение на останалите анализирани характеристики.

Доказва се значима права корелация между някои антропометрични показатели, FGS и клиничните симптоми на хиперадрогенизъм след отчитане на влиянието на възрастта, стадия на пубертетно развитие и груповата принадлежност на изследваните участници (**Табл. 8**). Парциалният анализ демонстрира умерената към силна връзка между абсолютната стойност на FGS и показателите на общотелесно/абдоминално затлъстяване ($p<0,01$) и клиничните белези на хиперадрогенизъм ($p<0,001$), респективно, като се доказва сигнификантното влияние на андрогените както върху скалпа (с прояви едновременно на себорея и андрогенен тип косопад), така и върху космените фоликули и мастните жлези на кожата (с прояви едновременно на хирзутизъм и акне) (**Табл. 8**).

Проведеното ултрасонографско изследване показва нормална яйчникова структура при всички включени в изследването девойки и млади жени (HBHX и контролна група), като наличие на единични овариални кисти са регистрирани само при 2 от HBHX-девойките ($p>0,05$).

Табл. 7. Ауксологични и клинични характеристики на НВНХ-пациентки според наличието на менструални нарушения.

ПОКАЗАТЕЛ	С МЕНСТРУАЛНИ НАРУШЕНИЯ (N=13)	БЕЗ МЕНСТРУАЛНИ НАРУШЕНИЯ (N=21)	P
Възраст (г)	18,2±3,8	15,0±2,5	0,007
Тегло (кг)	60,2±16,6	55,5±8,0	ns
Ръст (см)	157,5±8,2	160,1±5,5	ns
ИТМ (кг/м²)	24,2±5,6	21,7±2,9	ns
ОТ (см)	75,7±13,7	74,5±6,6	ns
възраст на менархе (г)	11,9±1,2	11,4±1,4	ns
FGS	17,7±4,8	19,3±5,7	ns
НТ/Затлъстяване (%)	15,4/23,1	14,3/5,8	ns
Абдоминално затлъстяване (%)	30,8	33,3	ns
Хирзутизъм (%)	92,3	100	ns
Акне (%)	84,6	100	ns
Косопад (%)	76,9	57,1	ns
Омазняване на косата (%)	92,3	71,4	ns

Данните са представени като средна стойност±SD или %; ns – несигнификантна разлика

Табл. 8. Корелационни коефициенти *r* между някои антропометрични показатели и прояви на хиперандрогенизъм

	<i>FGS</i>	<i>ХИРЗУТИЗЪМ</i>	<i>АКНЕ</i>	<i>КОСОПАД</i>	<i>ОМАЗНЯВАНЕ</i>	<i>МН</i>
<i>ОТ</i>	0,369*	0,335**	0,157	0,131	0,204	0,152
<i>ИТМ</i>	0,207	0,281*	0,059	0,108	0,228	0,201
<i>хирзутизъм</i>	0,543**	-	0,388**	0,106	0,562	0,238
<i>акне</i>	0,344**	0,388**	-	0,268*	0,104	0,092
<i>косопад</i>	0,302**	0,106	0,268*	-	0,696**	0,277*
<i>омазняване</i>	0,329**	0,562	0,104	0,696**	-	0,456**
<i>МН</i>	0,079	0,238	0,092	0,277*	0,456**	-

МН: менструални нарушения

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

5. Хормонален профил на участничките в изследването

След проведена първоначална оценка, при всички участнички се анализираха лабораторно хормоналните показатели ЛХ, ФСХ, естрадиол, Т, DHEA-S, андростендион, 17ОНР, SHBG, АМН, пролактин и кортизол (**Табл. 9**).

Доказват се сигнификантно по-високи серумни нива на Т, андростендион и 17ОНР при НВНХ-пациентите в сравнение с тези на участничките от контролната група (**$p < 0,05$**), при които се установява по-висока серумна концентрация на естрадиол (**$p = 0,031$**). Допълнителното сравнение на хормоналните показатели в НВНХ-групата според наличието/липсата на провеждана медикаментозна терапия, демонстрира по-високи средни стойности при провеждащите лечение (Т, $1,8 \pm 0,7$ c/y $1,5 \pm 0,7$ nmol/l, $p = 0,273$; А, $18,4 \pm 5,2$ c/y $13,6 \pm 6,8$ nmol/l, **$p = 0,038$** ; DHEA-S, $8,2 \pm 4,3$ c/y $8,2 \pm 1,7$ umol/l, $p = 0,987$; 17ОНР, $2,2 \pm 1,1$ c/y $2,1 \pm 1,4$ nmol/l, $p = 0,759$).

Табл. 9. Хормонални показатели на участничките според груповата им принадлежност

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
ЛХ (mUI/mL)	5,5±3,2	5,4±3,8	ns
ФСХ (mUI/mL)	5,5±2,5	4,7±1,9	ns
Естрадиол (pmol/l)	270,3±152,3	399,5±303,5	0,031
Тестостерон (nmol/l)	1,6±0,7	1,3±0,6	0,025
Андростендион (nmol/l)	15,4±6,7	9,8±5,3	<0,0001
DHEA-s (umol/l)	8,0±5,5	6,8±3,7	ns
17OHP (nmol/l)	2,2±1,3	0,8±0,6	<0,0001
SHBG (nmol/l)	34,5±17,6	39,8±24,6	ns
АМН (pmol/l)	29,7±25,6	33,3±27,3	ns
Пролактин (ng/ml)	275,7±185,3	242,4±126,2	ns
Кортизол (nmol/l)	444,4±196,8	424,0±152,1	ns

Данните са представени като средна стойност±SD или %; ns – несигнификантна разлика

На **Табл. 10** е представена контролираната по възраст, стадий на пубертетно развитие и групова принадлежност корелация между клиничния скор за наличен хирзутизъм (FGS) и някои от изследваните хормонални параметри.

Табл. 10. Парциален корелационен коефициент r

	FGS	T	17OHP	DHEA-S	A	SHBG
FGS	-	0,260*	0,390**	0,029	0,528**	-0,181
T	-	-	-0,010	0,418**	0,512**	-0,165
17OHP	-	-	-	-0,055	0,100	-0,073
DHEA-S	-	-	-	-	0,179	-0,193
A	-	-	-	-	-	-0,105
SHBG	-	-	-	-	-	-

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Доказва се, че серумните концентрации на андростендион и 17ОНР са предиктивните хормонални маркери, които имат сигнификантно значение за развитието на хирзутизъм, акне, косопад и менструални нарушения при обследваните участници, независимо от възрастта, стадия на пубертетно развитие и груповата им принадлежност (*Табл. 11, Табл. 12, Табл. 13, Табл. 14, Табл. 15*).

Табл. 11. Множествен линеен регресионен анализ със зависима величина FGS

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta	t		Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-1.762	2.492		-.707	.483	-6.792	3.267
Андростендион	.711	.163	.510	4.352	.000	.381	1.040
17ОНР	3.523	.971	.425	3.629	.001	1.564	5.483

зависима променлива: FGS

Табл. 12. Множествен линеен регресионен анализ със зависима величина “клиничен хирзутизъм”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta	t		Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-.149	.143		-1.043	.303	-.436	.139
Андростендион	.034	.009	.427	3.615	.001	.015	.053
17ОНР	.235	.056	.499	4.223	.000	.123	.347

зависима променлива: хирзутизъм

Табл. 13. Множествен линеен регресионен анализ със зависима величина “акне”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-1.280	.469		-2.731	.009	-2.228	-.333
Тестостерон	.501	.099	.621	5.084	.000	.302	.700
17ОН Р	.260	.053	.551	4.874	.000	.152	.367
Възраст	-.043	.019	-.298	-2.251	.030	-.082	-.004
Стадий по Танер	.311	.111	.336	2.797	.008	.086	.536

зависима променлива: акне

Табл. 14. Множествен линеен регресионен анализ със зависима величина “косопад”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-.190	.152		-1.255	.216	-.496	.116
Андростендион	.029	.010	.386	2.902	.006	.009	.049
17ОНР	.154	.059	.347	2.607	.013	.035	.273

зависима променлива: косопад

Табл. 15. Множествен линейен регресионен анализ със зависима величина “менструални нарушения”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-.307	.122		-2.509	.016	-.553	-.060
Андростендион	.029	.008	.461	3.649	.001	.013	.045
17ОНР	.137	.048	.364	2.879	.006	.041	.233

зависима променлива.: менструални нарушения

6. Кардио-метаболически показатели при участничките според групата им принадлежност

6.1. Артериално налягане и пулсова честота

Анализът на данните не показва значима разлика в измерените стойности на САН, ДАН и ПЧ при пациентките с НВНХ спрямо здравите контроли ($p > 0,05$) (**Табл.16**).

Табл. 16. Артериално налягане и ПЧ (уд./мин.) на участниците според групата им принадлежност

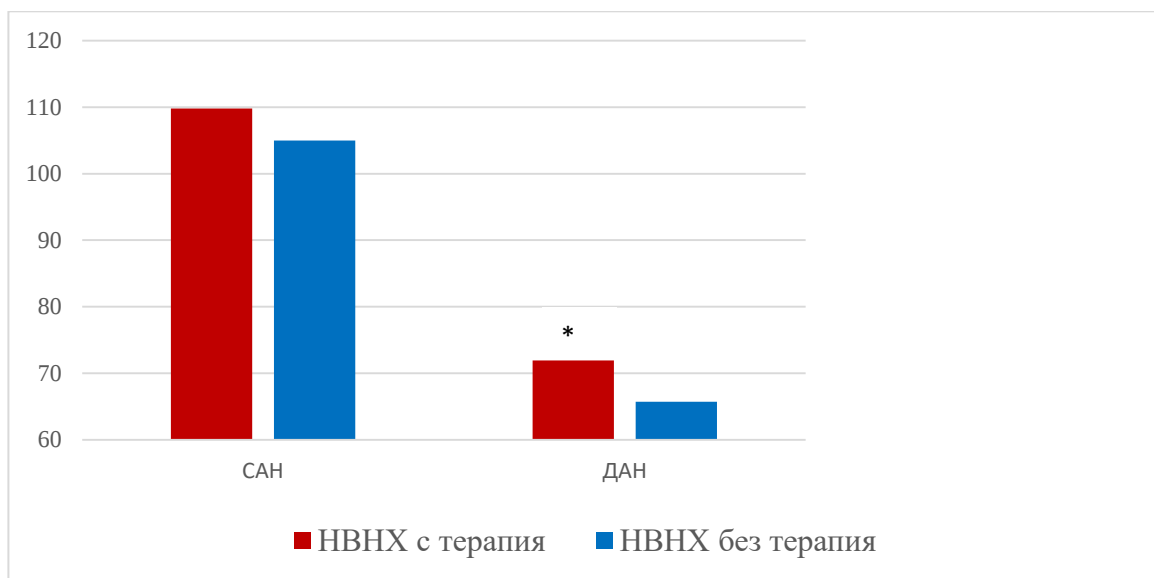
ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
САН (mmHg)	106,6±8,6	108,4±12,8	ns
ДАН (mmHg)	68,4±7,9	71,3±11,7	ns
ПЧ (уд/мин)	79,1±8,8	80,3±9,6	ns

Данните са представени като средна стойност±SD; ns – несигнификантна разлика.

При сравнение на тези параметри между НВНХ-участничките (според провеждането на медикаментозно лечение), се установява, че девойките и младите жени „на терапия“ са с по-високи средни стойности на САН и ДАН спрямо пациентките без

лечение, като степен на сигнифинатност се достига само за измерването на ДАН ($p=0,026$) (Фиг. 5).

Фиг. 5. Стойности на АН при НВНХ-пациентки според наличието на терапия (mmHg)



Прилагайки критериите на The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents (242) систолна хипертония се доказва само при 2,9% от контролната група, докато диастолна хипертония се установява при 2,9% от участниците с андрогенно заболяване и 5,9% от съответстващите контроли.

Установява се силна зависимост между САН и ДАН ($r=0,901$, $p<0,0001$), като най-значим независим предиктор на промяната в стойностите им се явява ИТМ. Така с всяка единица покачване на ИТМ, САН се увеличава с 0,87 mmHg (95%CI 0,12-1,61), $p=0,023$, а ДАН се покачва с 0,78 mmHg (95%CI 0,04-1,52), $p=0,04$.

Корелационните коефициенти между показателите на адипозитет, САН, ДАН, ПЧ, FGS и проявите на хиперандрогенизъм след отчитане на влиянието на възрастта, стадия на пубертетно развитие, наличието на терапия и груповата принадлежност на участничките, са представени на **Табл. 17**.

Табл. 17. Корелационни коефициенти между показателите на затлъстяване, хиперандрогенизъм, АН и СЧ по групи

	САН	ДАН	ПЧ
ОТ	0,249*	0,203	0,044
ИТМ	0,339**	0,268*	0,028
FGS	0,354**	0,319**	-0,008
хирзутизъм	0,231	0,132	0,044
акне	0,038	0,134	0,072
косопад	0,008	0,001	0,005
омазняване	0,002	0,040	-0,181
МН	0,064	0,109	-0,131
Тестостерон	0,158	0,227	-0,247*
Андростендион	0,205	0,263*	0,051
17ОНР	0,063	0,047	0,236

МН: менструални нарушения

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

При анализ на зависимостите между изследваните параметри в групата на девойките и млади жени с НВНХ, се доказва, че ДАН корелира сигнификантно с концентрацията на андростендион ($r=0,263$, $p=0,012$), а ПЧ демонстрира обратнопропорционална корелация със серумните нива на тестостерон ($r=-0,247$, $p=0,027$).

6.2 Глюкозна обмяна

Отклоненията в глюкозната хомеостаза с измерване на КГ и инсулин са изследвани при всички участнички, включени в проучването. Индексът НОМА-IR (хомеостазен модел за оценка на ИР) е изчислен по общоприетата формула. Сравнението на показателите по групи е представено на **Табл. 18**. без да се регистрира сигнификантна разлика между профила на НВНХ-пациентите и съответните здрави контроли.

Табл. 18. Показатели на глюкозната обмяна по групова принадлежност

показател	НВНХ (n=34)	Контроли (n=34)	p
глюкоза (mmol/l)	4,56±0,39	4,45±0,52	ns
инсулин (mIU/ml)	13,3±4,1	13,1±8,2	ns
НОМА-IR	2,71±0,84	2,65±1,76	ns

Резултатите са представени като средна стойност±SD. ns – несигнификантна разлика

Прилагайки IDF критериите за метаболитен синдром и нарушена глюкозна хомеостаза, в цялата изследвана група се откриват 2 участнички (2,9%) с *хипергликемия на гладно* ($KG \geq 5,6$ mmol/l) – една представителка от групата с НВНХ и една от групата на контролите.

Парциалният корелационен анализ, с отчитане на влиянието на възрастта, стадия на пубертетно развитие и наличието на НВНХ, показва значима зависимост между някои от показателите на глюкозната хомеостаза, адипозитет и клиничен/биохимичен хиперандрогенизъм (Табл. 19). Демонстрира се слаба до умерена права корелация между серумната инсулинова концентрация и показателите за цялостно/абдоминално затлъстяване, както и значима корелация със серумните нива на тестостерон и с абсолютната стойност на андрогенния клиничен скор (FGS).

Селектираното изследване на корелационните коефициенти между показателите на глюкозната хомеостаза, адипозитет и клиничен/биохимичен хиперандрогенизъм, само в групата на участничките с НВНХ, показва наличие на обратна корелация между глюкозната концентрация и клиничния хирзутизъм ($r=-0,497$, $p=0,004$) или омазняването на скалпа/косата ($r=-0,404$, $p=0,022$), докато инсулинът е в права зависимост със стойностите на ИТМ ($r=0,368$, $p=0,039$).

Линейният многофакторен регресионен анализ показва онези променливи величини, които влияят сигнификантно върху дадена зависима величина. Изследва се линейната регресия с отчитане на влиянието на фактори като възраст, стадий на пубертетно развитие, ОТ, ИТМ, FGS, концентрация на Т и други андрогенни хормони върху стойностите на КГ, инсулин и НОМА-IR, при което се установи, че единствено в групата на НВНХ-пациентки, покачването на серумната концентрация на 17ОНР обуславя покачване на концентрацията на глюкозата ($p=0,033$) (Табл. 20), докато нарастването на телесното тегло и по-малката възраст с незавършено пубертетно

развитие предсказват значимо покачване на инсулиновата концентрация и на НОМА-IR за участничките, независимо от груповата им принадлежност ($p<0,05$) (Табл. 21, Табл. 22) .

Табл. 19. Корелационни коефициенти r между антропометрични и хормонални показатели с тези на глюкозната хомеостаза

	КГ	ИНСУЛИН	НОМА-IR
ОТ	0,128	0,255*	0,195
ИТМ	0,058	0,308*	0,295*
САН	0,123	0,201	0,267*
ДАН	-0,124	0,024	0,074
FGS	0,130	0,249*	0,241
Хирзутизм	0,178	0,190	0,198
Акне	0,210	0,011	0,021
Косопад	-0,042	0,134	0,145
Омазняване	-0,097	0,188	0,189
МН	-0,014	0,093	0,134
Тестостерон	0,079	0,239*	0,187
Андростендион	0,116	0,191	0,184
17ОНР	0,132	-0,041	-0,029

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Табл. 20. Множествен линейна регресия със зависима величина “глюкоза”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	4.914	.309		15.905	.000	4.284	5.544
17-ОНР	.110	.049	.364	2.229	.033	.009	.211

зависима променлива: глюкоза_а; Група = НВНХ_б

Табл. 21. Множествен линейна регресия със зависима величина “инсулин”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta	t		Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	6.473	4.717		1.372	.175	-2.951	15.897
Тестостерон	2.617	1.153	.265	2.270	.027	.314	4.921
Възраст	-.725	.234	-.367	-3.093	.003	-1.193	-.257
Тегло	.246	.067	.406	3.691	.000	.113	.379

зависима променлива: Инсулин

Табл. 22. Множествен линейна регресия със зависима величина “НОМА-IR”

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.	95.0% CI for B	
		B	Std. Error	Beta	t		Lower Bound	Upper Bound
	(Constant)	1.479	1.042		1.419	.161	-.603	3.562
	Възраст	-.136	.052	-.324	-2.630	.011	-.240	-.033
	Тегло	.046	.015	.354	3.098	.003	.016	.075

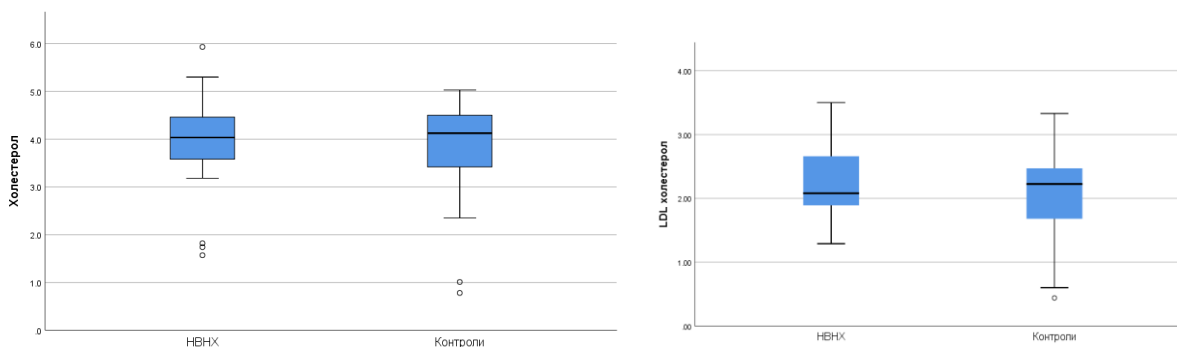
зависима променлива:НОМА-IR

6.3 Липиден профил

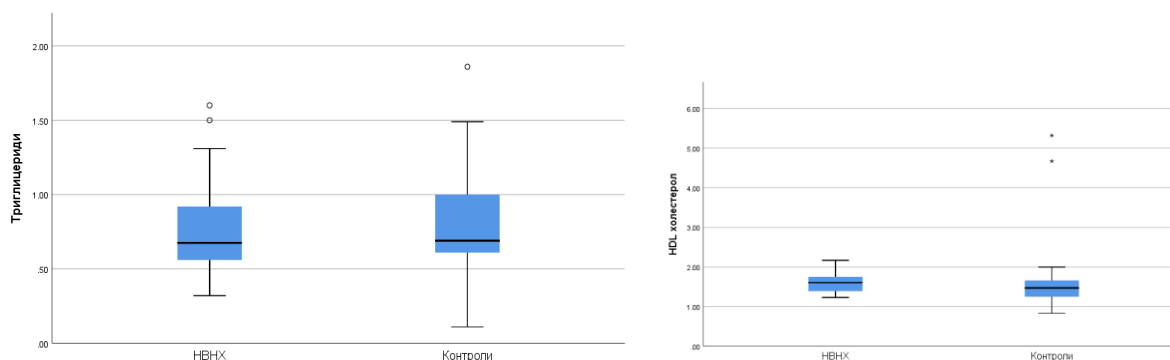
Не се доказва сигнификантна разлика в стойностите на изследваните нива на холестерол, Тг, HDL-холестерол и LDL-холестерол между участниците от двете подгрупи ($p>0,05$) (**Фиг. 6.**, **Фиг. 7.**).

Прилагайки IDF критериите за дислипидемия, в цялата изследвана група се открива само **1** участник (**1,5%**) от групата на контролите, който е с Тг на гладно $\geq 1,7$ mmol/l. С HDL-холестерол под 1,03/1,1 mmol/l (според възрастта) са общо **4** участнички (**5,9%**), също само от групата на момичетата и млади жени без данни за хиперандрогенизъм.

Фиг. 6. Показатели на липидната обмяна (общ холестерол и LDL-холестерол) със сравнение по групи. Данните са представени като медиана (IQR 25-75; min÷max) (Mann-Whitney U test, $p>0,05$).



Фиг. 7. Показатели на липидната обмяна (триглицериди и HDL-холестерол) със сравнение по групи. Данните са представени като медиана (IQR 25-75; min÷max) (Mann-Whitney U test, $p>0,05$).



Корелационните зависимости между показателите на липидната обмяна и други изследвани величини (ауксологични параметри, показатели на глюкозната обмяна и наличен хиперандрогенизъм), след отчитане влиянието на възрастта, груповата принадлежност и стадия на пубертетно развитие, са представени на **Табл. 23**. Отчита се наличие и на значима обратнопропорционална корелация между стойностите на Тг и АМН ($r=-0,358$, $p=0,016$).

Табл. 23. Корелационни коефициенти с показателите на липидна обмяна

	<i>ХОЛЕСТЕРОЛ</i>	<i>ТГ</i>	<i>HDL-C</i>	<i>LDL-C</i>
Тегло	0,277*	0,443*	-0,231	0,021
ОТ	0,212	0,158	-0,233*	0,047
ИТМ	0,172	0,302*	-0,015	0,135
САН	0,132	-0,038	0,197	0,169
ДАН	0,156	-0,021	0,229	0,196
Глюкоза	-0,029	0,075	-0,128	0,124
Инсулин	0,161	0,256*	-0,270*	-0,036
НОМА-IR	0,099	0,273*	-0,168	-0,002
FGS	0,181	-0,053	-0,242	0,083
Хирзутизъм	0,206	0,035	-0,109	0,009
Акне	0,005	-0,167	-0,093	0,003
Косопад	0,010	-0,195	0,032	0,018
Омазняване	0,025	0,321*	-0,024	0,056
МН	-0,018	0,154	0,024	0,025
Тестостерон	0,293	-0,234	-0,168	0,203
Андростендион	0,110	0,005	-0,248	0,014
17ОНР	0,154	0,079	-0,048	0,019
Холестерол	-	0,205	-0,626**	0,403*
Тг	0,205	-	-0,131	0,076
HDL-холестерол	-0,626**	-0,131	-	-0,057
LDL-холестерол	0,403*	0,076	-0,057	-

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

При анализ, ограничен само за групата на девойките и млади жени с НВНХ, се установява наличие на сигнификантна зависимост на серумната концентрация на общия холестерол с ИТМ ($r=0,416$, $p=0,018$) и с наличие на хирзутизъм ($r=0,421$, $p=0,016$), концентрацията на Тг корелира обратнопропорционално с концентрацията на общия тестостерон ($r=-0,416$, $p=0,018$) и ДАН ($r=-0,376$, $p=0,034$), а концентрацията на LDL-

холестерола се променя пропорционално със серумните нива на глюкозата ($r=0,456$, $p=0,009$).

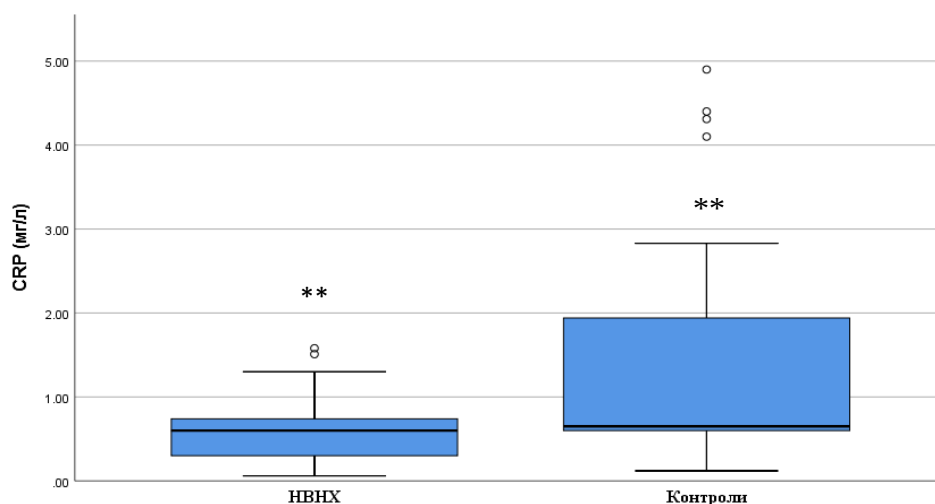
При изследване чрез мултифакторната линейна регресия на зависимостта на серумната концентрация на Тг от фактори като възраст, стадий на пубертетно развитие, телесна маса, ИТМ, ОТ, се установява, че телесната маса има основно предиктивно значение за концентрацията на Тг (В-коефициент 0,012; 95% CI 0,04-0,20, $p<0,0001$).

Множественият регресионен анализ на зависима променлива HDL-холестерол и променливите възраст, стадий на пубертетно развитие, телесна маса, ИТМ, ОТ, FGS показва сигнификантна зависимост от телесната маса (В-коефициент -0,058; 95% CI 0,08-0,31, $p<0,0001$) и стойността на FGS (В-коефициент -0,020; 95% CI -0,037-0,003, $p=0,019$).

7. Нива на адипокини и CRP при участничките според груповата им принадлежност

Нискостепенната възпалителна активност при участничките се оцени чрез измерване на серумната концентрация на CRP, с демонстриране на сигнификантно по-ниски стойности на медианата и междуквартилния диапазон при пациентките с НВНХ спрямо контролите, {0,60 (0,3-0,7) с/у 0,7 (0,6-2,0) мг/л} ($p=0,002$) (Фиг. 8).

Фиг. 8. Серумна концентрация на CRP по групи. Данните са представени като медиана (IQR 25-75; min÷max) (Mann-Whitney U test, $p=0,002$).



Корелационните зависимости между CRP и други изследвани величини, след отчитане на влиянието на възрастта и стадия на пубертетно развитие, според груповата принадлежност на участничките, са представени на **Табл. 24**.

Табл. 24. Корелационни коефициенти r

	НВНХ (N=34) CRP	КОНТРОЛИ (N=34) CRP
Тегло	0,314	0,244
ОТ	0,435*	0,058
ИТМ	0,261	0,015
САН	0,243	0,118
ДАН	0,164	0,043
Глюкоза	-0,268	-0,124
Инсулин	0,003	0,217
НОМА-IR	-0,109	0,171
Холестерол	-0,105	0,242
Тг	-0,061	0,356*
HDL-холестерол	-0,241	-0,201
LDL-холестерол	-0,114	-0,059
FGS	0,363*	-0,072
Хирзутизъм	0,099	0,008
Акне	-0,038	-0,107
Косопад	0,253	-0,197
Омазняване	0,147	-0,043
МН	0,104	-0,038
Тестостерон	-0,145	-0,015
Андростендион	0,089	0,162
17ОНР	0,315	0,353
DHEA-S	0,177	0,008

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Установената значима корелация на изследвания възпалителен маркер с ОТ ($p=0,013$) и FGS ($p=0,041$) при девойките и млади жени с НВНХ, се оцени и чрез многофакторният линейен регресионен анализ. Последният демонстрира, че от всички независими променливи (възраст, стадий на пубертетно развитие, ОТ, ИТМ, FGS, тестостерон, андростендион и 17ОНР, терапия), най-значим фактор за промяна в нивата на CRP при НВНХ е ОТ (**Табл. 25**).

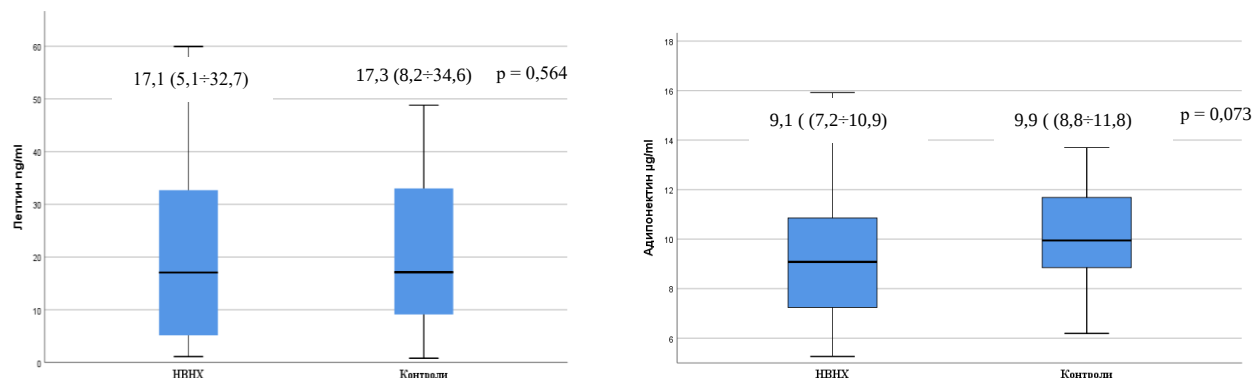
Табл. 25. Множествен линейна регресия със зависима величина “CRP” при HBHX

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	.695	1.078		.645	.524	-1.506	2.896
ОТ (см)	.016	.006	.385	2.519	.017	.003	.029
FGS	.020	.012	.262	1.714	.097	-.004	.044
17-ОН прогестерон	.096	.048	.299	2.003	.054	-.002	.193

зависима променлива: CRP; selecting only cases for which Група = HBHX_a

Анализът на изследваните адипокини лептин и адипонектин сред участниците от двете групи показва наличие на по-ниски серумни концентрации сред девойките и млади жени с HBHX в сравнение с резултатите на контролите, въпреки че разликите не достигат степен на достоверност ($p > 0,05$) (**Фиг.9**). Съпоставянето на серумните адипокини сред момичетата и младите жени с HBHX демонстрира, че провеждането на глюкокортикоидна терапия се асоциира с по-ниски стойности на лептин {14,7 (3,6-19,7) c/y 21,7 (9,9-33,4) ng/ml}, въпреки че не се достига до значима разлика ($p = 0,329$).

Фиг. 9. Серумна концентрация на лептин и адипонектин по групи. Данните са представени като медиана (IQR 25-75) (Mann-Whitney U test).



При изследване на асоциацията на адипонектин и лептин с ауксологичните и кардиометаболитни показатели за всички участници, с контролиране на анализа по възраст, стадий на пубертетно развитие, групов принадлежност и наличие на абдоминално затлъстяване, се установява статистически значима обратна корелация между концентрацията на адипонектин и лептин ($r=-0,379$; $p=0,002$) и адипонектин и LDL-холестерол ($r=-0,301$; $p=0,016$). Тези сигнификантни корелационни зависимости се запазват и при провеждане на анализа само сред участничките с НВНХ ($r=-0,412$ & $r=-0,401$, респективно, $p<0,05$), като се доказва наличие на обратна, макар и недостигаща степен на сигнификантност зависимост между нивата на адипонектин и серумната глюкоза ($r=-0,316$; $p=0,07$).

Парциалният корелационен анализ не демонстрира наличие на значими зависимости между адипокините и клиничните и хормонални показатели на андрогенизъм както в цялата изследвана група, така и при провеждане на статистическото изследване поотделно за двете подгрупи (*Табл. 26*).

Табл. 26. Корелационни коефициенти r

	НВНХ (N=34)		КОНТРОЛИ (N=34)	
	<i>ЛЕПТИН</i>	<i>АДИПОНЕКТИН</i>	<i>ЛЕПТИН</i>	<i>АДИПОНЕКТИН</i>
FGS	-0,072	0,249	-0,034	-0,025
Хирзутизъм	-0,082	0,269	-0,025	0,081
Акне	0,055	0,190	-0,277	0,131
Косопад	-0,075	0,319	-0,098	-0,055
Омазняване	-0,110	-0,358*	-0,072	-0,067
МН	-0,230	0,291	-0,156	-0,034
Тестостерон	0,097	-0,075	-0,124	-0,106
Андростендион	-0,037	0,131	-0,004	-0,293
17ОНР	-0,071	0,090	-0,261	0,179
DHEA-S	-0,226	0,036	0,102	-0,166

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Множественият линейен регресионен анализ на зависимата променлива лептин, респ. адипонектин, с независими променливи възраст, стадий на пубертетно развитие, ИТМ, ОТ, инсулин, НОМА-IR, тестостерон, андростендион, 17ОНР, DHEA-S, SHBG, при пациентките с НВНХ, е представен на **Табл. 27** и на **Табл. 28**. Установява се, че концентрацията на лептин показва сигнификантна права зависимост от ОТ (В-коефициент 0,669; 95% CI 0,006-1,331, $p=0,048$), докато адипонектинът показва най-силна зависимост от стадия на пубертетно развитие, следвани от нивата на DHEA-S, НОМА-IR и тестостерона ($p<0,05$).

Табл. 27. Множествен линейна регресия със зависима величина “лептин” при НВНХ

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
Constant	-19.815	20.824		-.952	.355	-63.749	24.120
ОТ (см)	.669	.314	.543	2.129	.048	.006	1.331
DHEA-S	-1.852	1.003	-.471	-1.846	.082	-3.968	.264

Dependent Variable: Лептин ng/ml_a; Selecting only cases for which Група = НВНХ_b

Табл. 28. Множествен линейна регресия със зависима величина “адипонектин” при НВНХ

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% CI for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	42.710	9.065		4.712	.000	23.127	62.293
Стадий по Танер	-7.438	1.805	-1.185	-4.121	.001	-11.338	-3.538
Тестостерон	-3.020	1.382	-.657	-2.186	.048	-6.005	-.035
DHEA-S	-.641	.193	.806	3.313	.006	.223	1.059
НОМА IR	-5.071	2.307	1.465	2.198	.047	.088	10.054

Dependent Variable: адипонектин μg/ml_a; Selecting only cases for which Група = НВНХ_b

8. Телесен състав при участничките според групата им принадлежност

При всички участници се оцени телесния състав, разпределението на мастна тъкан (МТ)/безмастна тъкан (БМТ) и костна плътност (КП) чрез цялотелесно DXA сканиране. Данните според групата принадлежност на изследваните девойки и млади жени са представени на **Табл. 29**.

Табл. 29. Телесен състав на участниците по групи

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
КП g/cm	0,94±0,10	1,01±0,21	ns
КП z-score	0,69±0,42	0,94±0,78	ns
БМТ (кг)	32,435±3,971	34,568±6,592	ns
общотелесна МТ (кг)	34,0±5,4	36,1±8,8	ns
МТ (%)	33,4±6,2	36,2±9,5	ns
андройдна/гиноидна МТ (%)	0,85±0,25	0,90±0,21	ns
КМС	1550±216	1625±289	ns

Резултатите са представени като средна стойност±SD, ns - несигнификантна разлика
КП, костна плътност; БМТ, безмастна тъкан; МТ, мастна тъкан; КМС – костно минерално съдържание

Въпреки че разликите в изследваните телесни показатели между НВНХ-групата и контролите не достигат статистическа значимост, пациентките с хиперандрогенното заболяване демонстрират по-ниска средна костна плътност, КМС, по-ниско съдържание на БМТ и общотелесна МТ респективно ($p>0,05$), без да се отчита наличие на разлика, свързана с прием на терапия.

Парциалният корелационен анализ (след проконтролиране по възраст, стадий на пубертетно развитие и терапевтично поведение) между DXA-измерените параметри и ауксологичните, кардиометаболитни, клинични и хормонални хиперандрогенни показатели за групата на пациентките с НВНХ е представен на **Табл. 30**.

Табл. 30. Корелационни коефициенти r при пациентки с НВНХ

	КП	КМС	БМТ	МТ	A/G МТ (%)
ОТ	0,242	0,551*	0,413*	0,211	0,244
ИТМ	0,145	0,465*	0,479*	0,304	0,005
САН	0,036	0,290	0,290	0,190	0,292
ДАН	0,029	0,159	0,152	0,073	0,271
Глюкоза	-0,201	-0,062	-0,130	0,074	0,125
Инсулин	0,192	0,044	0,0025	0,039	-0,144
НОМА-IR	0,103	-0,068	-0,144	0,113	-0,204
FGS	-0,138	0,231	0,170	-0,316	0,153
Хирзутизъм	0,286	0,193	0,275	0,018	0,048
Акне	-0,299	0,248	0,113	0,155	0,160
Косопад	-0,337	-0,054	-0,127	-0,089	-0,300
Омазняване	-0,210	0,108	0,173	0,053	-0,313
МН	0,102	-0,196	-0,208	0,086	-0,179
Тестостерон	-0,105	0,061	-0,074	-0,032	0,117
Андростендион	-0,090	0,052	-0,208	-0,165	0,125
17ОНР	0,066	0,241	0,302	-0,029	0,261
Тг	-0,077	0,270	0,082	0,004	-0,201
HDL-холестерол	-0,210	-0,136	-0,186	0,230	-0,195
Лептин	0,176	-0,025	0,121	0,117	-0,122
Адипонектин	-0,030	0,012	0,063	0,089	-0,129
БМТ	0,332	0,770**	-	0,359*	0,381*
МТ	0,361*	0,467*	0,359*	-	0,507*
A/G МТ (%)	0,381*	0,588*	0,300	0,507*	-

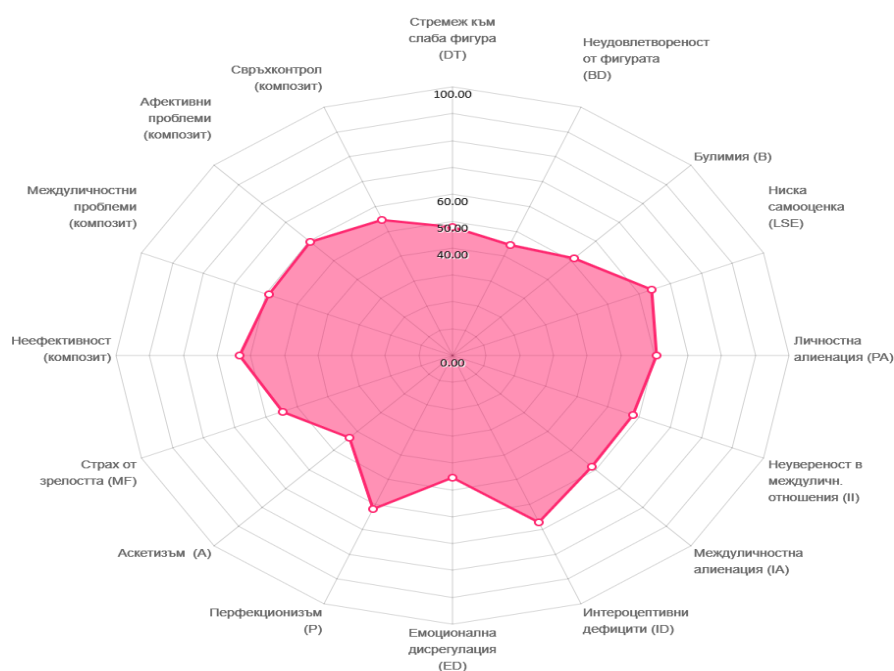
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

9. Психологическа оценка и качество на живот

При всички участници в изследването се проведе оценка на психологическите черти и конструкти посредством самооценъчен въпросник EDI-3, с последваща програмна обработка в електронна платформа с възможност за графично точково оценяване на отделните 12 скали (психологически и насочени към отношението към тялото) и 3 до 5 композити, на база на налични възрастови норми (*Фиг. 10, Фиг. 11*).

Фиг. 10. Радарна диаграма на резултатите от психологическа оценка EDI-3



Фиг. 11. Стълбчеста диаграма на резултатите от психологическа оценка EDI-3



Сравнението на средните стойности на отделните показатели, оценени чрез използвания EDI-3 инструмент между девойките и младите жени от двете групи е представено на **Табл. 31**.

Табл. 31. Психологическа оценка по групи

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
Междоличностна алиенация	56,1±9,5	50,9±7,9	0,017
Интероцептивни дефицити	57,4±13,5	52,0±8,9	0,05
Емоционална дисрегулация	63,0±14,8	53,7±10,6	0,004
Ниска самооценка	58,7±9,1	52,7±7,8	0,005
Афективни проблеми	53,5±10,2	61,0±15,3	0,02
Обща психологическа неспособност	60,0±11,9	53,7±8,1	0,013
Свърхконтрол	54,0±11,2	49,6±6,6	0,05
Личностна алиенация	58,8±11,0	54,9±7,7	ns
Неувереност в междоличностните отношения	54,9±9,0	53,3±9,7	ns
Перфекционизъм	50,7±12,2	47,8±9,0	ns
Аскетизъм	56,3±11,9	52,7±10,9	ns
Страх от зрелостта	53,9±10,2	52,5±9,1	ns
Неефективност	59,6±9,4	54,3±7,3	0,011
Междоличностни проблеми	56,0±9,1	52,7±9,1	ns

Резултатите са представени като средна стойност±SD, ns - несигнификантна разлика

Парциалният корелационен анализ след проконтролиране по възраст, стадий на пубертетно развитие и групов принадлежност показва наличие на обратна зависимост между наличието на косопад и междоличностни проблеми ($r=-0,256$, $p=0,041$), страх от зрелостта ($r=-0,382$, $p=0,002$), ниска самооценка ($r=-0,276$, $p=0,027$) и междоличностна алиенация ($r=-0,245$, $p=0,05$), респективно, докато неувереността в отношенията корелира сигнификантно с наличието на акне ($r=-0,215$, $p=0,038$).

При провеждане на анализа само сред участничките с НВНХ се установява, че неувереността в отношенията корелира с ИТМ ($r=-0,391$, $p=0,027$), страхът от зрелостта се асоциира правопрпорционално с количеството мастна маса ($r=0,382$, $p=0,031$) и в обратна посока с наличието на косопад ($r=-0,468$, $p=0,007$), а скорът относно ниската самооценка е обратнопропорционален на наличието на косопад ($r=-0,389$, $p=0,020$) и омазняване на скалпа ($r=-0,377$, $p=0,034$).

Множественият регресионен анализ на зависимите показатели от психологическата EDI-3 оценка, с независими променливи възраст, стадий на пубертетно развитие, група, ИТМ, ОТ, инсулин, НОМА-IR, тестостерон, андростендион, 17ОНР, DHEA-S, SHBG, клинични прояви на хиперандрогенизъм и телесен състав, е представен на *Табл. 32*, *Табл. 33*, *Табл. 34* и *Табл. 35*.

Табл. 32. Множествен линейна регресия със зависима величина “междоличностни проблеми”

aModel		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% CI for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
	Constant	38.468	9.109		4.223	.000	20.265	56.672
	ОТ (см)	.350	.124	.329	2.832	.006	.103	.598
	17ОНР	2.476	.887	.321	2.792	.007	.704	4.248
	%ММ	-.330	.132	-.289	-2.494	.015	-.595	-.066
	Косопад	5.632	2.236	-.299	-2.519	.014	-10.100	-1.164

Dependent Variable: междоличностни проблеми

Табл. 33. Множествен линейна регресия със зависима величина “страх от зрелостта”

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
	(Constant)	52.411	1.715		30.562	.000	48.985	55.837
	Акне	5.069	2.632	.261	1.926	.059	-.189	10.327
	Косопад	13.999	3.769	-.711	-3.715	.000	-21.528	-6.470
	Омазняване	6.865	3.652	.357	1.880	.065	-.430	14.160

Dependent Variable: страх от зрелостта

Табл. 34. Множествен линейна регресия със зависима величина “неувереност в междуличностните отношения”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	38.733	9.532		4.063	.000	19.672	57.794
ОТ (см)	-.247	.139	.230	1.775	.081	-.031	.526
Омазняване	5.421	2.476	-.292	-2.190	.032	-10.372	-.471

Dependent Variable: неувереност в междуличностните отношения

Табл. 35. Множествен линейна регресия със зависима величина “ниска самооценка”

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	57.030	4.912		11.611	.000	47.215	66.846
Инсулин	.315	.152	.227	2.069	.043	.011	.619
Fat %	-.212	.123	-.192	-1.728	.089	-.458	.033
Косопад	6.132	2.383	-.336	-2.573	.012	-10.895	-1.370

Dependent Variable: ниска самооценка

Сравнението на отделните групи показатели за качество на живот между пациентките с НВНХ и здравите контроли е представено на **Табл. 36**. Доказва се, че девойките и млади жени с НВНХ демонстрират по-нисък скор за всички изследвани домейни за качество на живот в сравнение с неандрогенните участнички в изследването, като тези разлики достигат степен на сигнификантност по отношение на показателите, включени в домейни D1 и D2, а именно физическото и психическо здраве ($p < 0,001$).

Табл. 36. Резултати от въпросника за качество на живот при пациентките с НВНХ и здрави контроли

ПОКАЗАТЕЛ	НВНХ (N=34)	КОНТРОЛИ (N=34)	P
D1 физическо здраве	50,5±11,0	62,9±11,5	<0,001
D2 психологическо здраве	57,6±11,5	68,7±10,5	<0,001
D3 междуличностни отношения	63,4±14,6	67,8±14,0	ns
D4 околна среда	67,2±11,5	71,6±10,6	ns

Резултатите са представени като средна стойност±SD, ns - несигнификантна разлика

Парциалната корелация доказва, че скорът на D1 зависи значимо от наличието на ниска самооценка ($r=0,258$, $p=0,038$), прояви на междуличностната алиенация ($r=0,277$, $p=0,026$) и общата психологическа неприспособимост ($r=0,298$, $p=0,016$), наличието на хирзутизъм ($r=-0,259$, $p=0,037$), акне ($r=-0,275$, $p=0,027$) и серумната концентрация на 17ОНР ($r=-0,291$, $p=0,019$). Скорът на D2 корелира значимо с този, оценяващ показателите за физическо здраве ($r=0,243$, $p=0,05$). Установява се, че повишеният скор на D4, оценяващ влиянието на показателите от околната среда (вкл. услуги, умения и знания, отдих, околна среда и транспорт), корелира значимо, но с обратен знак с теглото ($r=-0,244$, $p=0,05$) и ОТ ($r=-0,326$, $p=0,008$) на участниците.

ЧАСТ V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Участници в изследването

В настоящото проучване взеха участие общо 68 девойки и млади жени, със сходен възрастов и теловен профил, разделени в две групи – пациентки с НВНХ и контролна група, като средната възраст на участничките (с медиана 15,5 години) е показател за това, че основната част от изследваната популация попада в юношеския период на развитие, критичен за проявата и клиничната еволюция на хиперандрогенните състояния.

Редица автори подчертават ключовата роля на възрастовата хомогенност между групите при провеждане на изследвания в областта на НВНХ, което се обуславя от особеностите във физиологичните процеси на съзряване на хипоталамо-хипофизарната, надбъбречна и гонадна оси по време на пубертета и ранната зряла възраст. Според *Speiser и съавт.* (1) еднородното възрастово разпределение е необходимо условие за ограничаване на влиянието на физиологичните вариации в стероидогенезата, а *Loli и съавт.* подчертават факта, че юношеската възраст е периода, през който НВНХ най-често се проявява клинично с развитието на хирзутизъм, акне и/или менструални нарушения, които могат да се определят неправилно като резултат от физиологичен пубертет или от СПКЯ (218).

Липсата на възрастова разлика между изследваните от нас НВНХ-пациентки и контролната група е от важно методологично значение при обработката и последващата интерпретация на получените резултати, чрез изключване на възрастта като потенциален модифициращ фактор и позволяваща статистически добра съпоставимост между двете групи, с възможност за коректно обсъждане на резултатите и произхождащите от тях изводи относно влиянието на НВНХ върху метаболитните, хормоналните и психоемоционални характеристики при девойки и млади жени в ранна зряла възраст.

В нашето изследване средната възраст при диагностициране на НВНХ е незначително по-ниска отколкото съобщаваната в други проучвания, което най-вероятно е резултат от по-ранно насочване на пациентките към специализирана ендокринна помощ при наличие на изявени симптоми. Важно е да се отбележи, обаче, че периодът на диагностициране на пациентките с НВНХ съответства на множество налични данни от изследвани кохрти, а именно юношеския период, когато обичайно се проявяват първите клинични симптоми на хиперандрогенизъм. Т. напр. *Azziz и съавт.* съобщават 16,8 години средна възраст при диагностициране на НВНХ (219), а *Bidet и съавт.*

установяват, че повечето пациентки се диагностицират в средата на юношеството (35), след началната изява на белези на андрогенно състояние. Въпреки това, в литературата се откриват изследвания, при които диагнозата НВНХ е потвърдена още в детска възраст поради наличие на преждевременно окосмяване и/или ускорен растеж (29, 30).

Към момента на провеждане на изследването около половината от НВНХ пациентките провеждат медикаментозна терапия с хидрокортизон като относителният им дял е по-нисък спрямо публикуваните в световен мащаб данни, според които до ~80% от пациентите с НВНХ са на лечение с КС (1, 193). Отчасти този резултат може да се обясни със завършеното пубертетно развитие при близо $\frac{3}{4}$ от участничките с НВНХ, при които след приключване на линеарния растеж се предпочита лечение с не-глюкокортикоидни препарати (антиандрогени) и което е в съответствие с наличните препоръки и експертни мнения за индивидуализиране на терапията според възрастта, фенотипната изява и целите (растеж, фертилитет и симптоматичен контрол (1, 193). Друг важен фактор, който значимо ограничава възможността за приложение на хидрокортизон при по-млади девойки, е липсата на медикамента в страната и възможността му за приложение след получаване на разрешение от изпълнителната агенция по лекарствата.

По-високият дял на участничките със завършено пубертетно развитие сред групата на НВНХ може да се асоциира с хронично повишените нива на андрогени, водещи до ускорено костно съзряване и прематурно адренархе (в предпубертетна възраст), и повишен риск от настъпване на централен преждевременен пубертет (220, 221) и хиперандрогенни симптоми през юношеството (222). Това наблюдение демонстрира, че при НВНХ не само хормоналният профил, но и темпът на пубертетно съзряване се отличава от тези при здравите им връстници, което е предпоставка за пропуск или неправилна диагноза, ако наблюдаваното съзряване се приема като физиологичен вариант на нормата, вкл. и по отношение на по-ранното настъпване на менархе (223).

2. Рискови фактори и фамилност

Анализът на потенциални перинатални рискови фактори (тегло и ръст при раждане, гестационна възраст) не показва асоциация между изследваните ауксологични и морфологични показатели при раждане и наличието на хиперандрогенно състояние в по-зряла възраст, което подчертава водещата и значима роля на хормоналните фактори върху растежа при девойки с НВНХ.

Наличието на фамилна обремененост с хиперандрогенно състояние или менструални нарушения при около 1/5 от пациентките с НВНХ подчертава ролята на генетичните фактори за развитие на заболяването и обуславя необходимостта от скрининг и при тези пациентки. Редица обзорни публикации в световната литература разглеждат в детайли ролята и потенциалната полза от провеждане на систематичен фамилен скрининг при НВНХ и разработването на стратегии за генетично консултиране, като се подчертава както хетерогенността на фенотипа, така и трудностите при разграничаването ѝ от другите форми на хиперандрогенизъм (29, 193).

3. Ауксологични характеристики на участничките, с определяне на честотата на НТ и затлъстяване

При сравнение на ауксологичните показатели за генерализирано и абдоминално затлъстяване не се доказва сигнификантна разлика между участничките с НВНХ и здравите неандрогенни контроли, като приблизително 1/3 от тях са с данни за наднормено тегло или генерализирано затлъстяване. В световен мащаб преобладаваща част от изследванията относно наличието и характеристиките на затлъстяване разглеждат клиничния профил на пациенти с класическа форма на ВНХ, като редица международни проучвания съобщават за сходна на нашата или по-висока честота на генерализирано затлъстяване сред засегнатите подрастващи и възрастни. Т. напр. ***Националният здравен институт в САЩ*** докладва, че общо 35% от децата с ВНХ са със затлъстяване, без разлика в определената честота на класическата и некласическа форма на заболяването (91). В изследване сред НВНХ-девойки, диагностицирани в детска възраст, *de Vries и съавт.* установяват, че честотата на НТ и/или затлъстяване е без значима разлика спрямо тази в общата популация (100), а *Delai и съавт.* изчисляват 31% честота на затлъстяване сред пациенти с НВНХ, което е съпоставимо със съобщените от нас данни (102).

Наред с това съществуват и научни изследвания, които демонстрират значително по-висока честота на затлъстяване сред пациентите с НВНХ в сравнение с тази, изчислена за общата популация (85, 91, 92). Т. напр. през 2021 г. *Yoon и съавт.* определят, че 56% от корейските деца и млади хора с ВНХ са с НТ и затлъстяване (101).

Разнородните резултати по отношение честотата на наличното генерализирано НТ и затлъстяване, които се установяват в различните проучвания, подчертават ролята и значението на популационните особености, възрастовите и полови характеристики на

участниците, както и отразяват различията в прилаганите диагностичните критерии за дефиниране на състоянието. Всичко това обуславя необходимостта от провеждане на по-мощни и лонгитудинални проучвания с акцент върху различни фактори, включително хранителни навици, физическа активност, терапевтичен режим, социално-икономически статус и др., с цел да се установят онези от тях, които имат водеща роля и влияние върху развитието на НТ/затлъстяване сред пациентите с НВНХ, което е предпоставка за разработване на успешни профилактични стратегии, насочени към отделния индивид.

По-големият относителен дял на *абдоминално (централно) затлъстяване* сред пациентките с НВНХ, не може да се интерпретира напълно предвид по-малкия размер на изследваната от нас популация. Въпреки това, добре известната асоциация на наличното абдоминално затлъстяване с развитието на инсулинова резистентност, дислипидемия и артериална хипертония, обосновава и необходимостта от активен кардио-метаболически скрининг сред пациентите с НВНХ, особено в процеса на прогресиращо пубертетно развитие или при провеждане на медикаментозна терапия с КС.

4. Клинична симптоматика и оценка за наличие на хиперандрогенизъм

Клиничният полиморфизъм, характерен за пациентките с НВНХ, се демонстрира и при обследваната от нас група. Един от най-честите и ранни клинични белези, преждевременно пубархе, се установява при повече от 1/3 от НВНХ-участничките, което е в съответствие с данните от световната литература, според които ранно пубархе се съобщава при 5-30% от пациентите с НВНХ (193, 222). Т. напр. изследване сред 238 френски деца с НВНХ демонстрира 4,2% честота на преждевременно пубархе (29), докато многоцентрово проучване, включващо 220 пациенти, разпределени в 3 възрастови групи (под 10 години, 10-19 години и 20-29 години), докладва, че 92%, 8% и респективно 4% от пациентите са с анамнестични данни за преждевременно адренархе (41). Всичко гореизложено потвърждава необходимостта от дискутиране на наличието му като част от диференциално-диагностичния план при пациенти с хиперандрогенизъм (223, 224).

Интересен факт е, че в нашата група девойките и млади жени с НВНХ и анамнеза за ПП са с по-ниско тегло и ИТМ, което е в съответствие с данните от други проучвания върху деца и юноши с преждевременно адренархе, при които се установява по-благоприятен ауксологичен профил в ранна възраст (228, 229). Може да се предположи, че за НВНХ- хетерогенният фенотип, резултат от съчетаното действие на генетични и

социални фактори (18, 225, 226), анамнезата за ПП е с важна предиктивна стойност за ауксологичните характеристики на пациенти с НВНХ в юношеска и млада възраст.

Подобно на резултатите от редица международни проучвания (29, 41, 45, 46), в нашата НВНХ кохорта най-честият клиничен симптом на андрогенен излишък е наличието на хирзутизъм, който се установява при почти всички изследвани пациентки. Втората по честота хиперандрогенна изява на НВНХ-участничките се явява наличието на акне. То е сред водещите дерматологични прояви при наличен хиперандрогенизъм и може да варира с възрастта (18, 218, 225 226), но е важно да се отбележи, че в някои случаи акнето може да бъде и единствената клинична проява на заболяването, което подчертава и нуждата от по-висока клинична бдителност при девойки с „изразено“ и трудно повлияващо се акне (60).

Андрогенната алопеция или косопадът са клинични симптоми на хиперандрогенизъм, които често остава negliжирани поради наличието на оскъдните данни в контекста на хиперандрогенното заболяване НВНХ. Подобно на нашите резултати съществуват и други научни съобщения, според които около 50 % от жените с НВНХ са засегнати от алопеция/косопад (64) като проява на наличния хиперандрогенизъм (63), поради което се докладват сигнификантно по-често при жени-пациентки с НВНХ (227).

Омазняването на косата при НВНХ не е систематично проучен клиничен андрогенен белег и рядко се цитира като самостоятелна клинична находка при девойки и жени с хиперандрогенизъм, поради което липсват и публикувани данни относно честота му в световен мащаб. Най-често *омазняването на косата* се разглежда като дерматологична проява, част от т. нар. себореен синдром, свързан с развитието и на акне и андрогенна алопеция/косопад, част от спектъра на андроген-зависимите клинични прояви. В нашето проучване това състояние засяга почти 4/5 от НВНХ-участничките, което е предпоставка за бъдещи научни изследвания и въвеждането на този белег при клиничната оценка на пациентите с хиперандрогенни състояния.

В клиничната практика за оценка на наличния хирзутизъм се прилага т.нар. **скала на Ferriman-Gallwey (FGS)**, като последната демонстрира значимо по-високи стойности при обхванатите в нашето проучване девойки/млади жени с НВНХ в сравнение със съответстващата контролна група. Този резултат е в съответствие и с редица публикации в научната литература, които потвърждават валидността на този илюстративен

полусубективен инструмент за фенотипна оценка на наличния хирзутизъм (225, 226) и е важна клинична стъпка в диагностиката и проследяването на хиперандрогенизма както при НВНХ, така и при други хиперандрогенни състояния. Нещо повече, доказва се, че обхванатите от нас девойки и млади жени, провеждащи медикаментозно лечение, са със значимо по-висок клиничен андрогенен скор. Този резултат е методологично очакван и правдоподобен, тъй като в рутинната клинична практика, решението за започване на терапия често се базира на тежестта на изявените андрогенни симптоми, поради което по-високите стойности на FGS при лекуваните следва да се интерпретира като маркер за по-тежка изходна фенотипна изява.

Андрогенният излишък, дисрегулацията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос, недостатъчния или неправилен контрол на хиперандрогенното заболяване, редица метаболитни и психоемоционални фактори, както и възрастовите особености (напр. юношеската възраст, характеризираща се с физиологично по-висока честота на нередовни цикли) влияят върху протичането на менструалния цикъл и могат да бъдат причина за настъпване на редица нарушения. При обхванатите от нашето изследване НВНХ-пациентки честотата на менструални нарушения е сигнификантно по-висока спрямо тази при здравите контроли като тези данни са в подкрепа на други публикувани съобщения в световната научна литература. Т. напр. през 2025 г. *Loli и съавт.* докладват за 56% честота на менструални нарушения сред НВНХ-пациентките, което е предпоставка и за по-високата честота на грешно диагностицираните пациентки със СПКЯ (218). Аналогични са съобщенията и от други авторски колективи като *Engberg и съавт.*, според които честотата на менструалните нарушения варира между 30%-60% сред нелекуваните пациентки с НВНХ (230), а *Wan и съавт.* подчертават че менструалните нарушения и/или инфертилитетът могат да бъдат единствена клинична изява на НВНХ в публикувания си доклад през 2023 г. (231), като се доказва и директния възрастов ефект върху наличието на менструална дисфункция, подкрепено и от редица анализи в последните години (30, 193, 224).

Интерес представлява и установената роля на абдоминалната МТ, оценена чрез измерената ОТ, като ключов модулатор на клиничния андрогенен фенотип, демонстрирайки значима корелация с модифицирания FGS и тежестта на наличния хирзутизъм при изследваната от нас популация. Тези резултати са в съответствие с данните от предходни изследвания сред жени с НВНХ, които показват, че централното затлъстяване е рисков фактор не само за повишен сърдечно-съдов и метаболитен риск,

но може да бъде и предиктивен фактор за развитие на по-изразени андроген-зависими клинични белези. В едно от най-големите напречно-срезови изследвания, *Costa и съавт.* доказват, че ОТ е независим рисков фактор за развитие на метаболитен синдром при НВНХ, като същевременно авторите демонстрират и по-високи стойности на FGS именно в тази кохорта (122) и по този начин индиректно подчертават клиничното взаимодействие между наличието на абдоминално затлъстяване и степента на хирзутизъм. Подобни изводи се откриват и в обзора на *Adriaansen и съавт.*, които систематизирайки данните за терапевтичните предизвикателства при НВНХ, посочват, че централното затлъстяване влошава не само метаболитния риск при тези пациенти, но и тежестта на хиперандрогенизма, особено при наличие на менструални нарушения (225). Въпреки че нашите резултати не доказват значимото влияние на ОТ върху изявата на всички андроген-зависими клинични прояви при НВНХ, този показател все пак следва да се интегрира както в оценката на метаболитния риск, така и в прогнозата за тежестта на хирзутизма при тези пациентки.

Установената значима корелация между проявите на клиничния хиперандрогенизъм и резултатите по FGS потвърждава и надеждността на този инструмент за обективизация на андроген-зависимите белези и свидетелства за консистентността между обективните и субективните изяви при това хиперандрогенно заболяване (53, 63). В допълнение, сигнификантната зависимост между отделните хиперандрогенни клинични белези подчертава общите патофизиологични механизми, чрез които андрогенният излишък влияе както върху космените фоликули, така и върху пилосебацейните структури, обуславяйки развитието на хирзутизъм, акне, себорея и косопад. Съществуват ясни доказателства, че повишените нива на надбъбречни андрогени (особено андростендион и тестостерон) при НВНХ активират локално 5 α -редуктазата, което допринася за повишената продукция на себум и стимулиране на възпалителните промени във фоликулите. Именно този механизъм на андрогенен екцес обяснява високата честота на съвместна изява на хирзутизъм и акне в клиничния спектър на хиперандрогенизма (122), което се открива и сред нашата изследвана НВНХ група. В световната литература много по-рядко е изследвана асоциацията между наличието на акне, косопад и себорея, в резултат на обща андроген-зависима патогенеза при НВНХ, свързана с повишена андрогенна активност и/или повишена локална чувствителност на космено-мастните фоликули към андрогени (193, 229). В най-голямата описана до момента клинична кохорта жени с НВНХ, *Livadas и съавт.* докладват честотата на

наличния хирзутизъм, акне, алопеция и менструални нарушения, но без анализ на взаимовръзката между отделните андроген-асоциирани клинични белези при обхванатите участници (193). В друго кохортно проучване, *Costa и съавт.* аналогично разглеждат отделните характерни клинични прояви на хиперандрогенизъм при НВНХ, но липсват данни за тяхната взаимна зависимост (122).

Следователно, нашите резултати не само допълват съществуващите до момента познания, но и демонстрират за първи път наличието на специфични корелационни зависимости между кожните и системни прояви на андрогенния експес при НВНХ. Те доказват важното клинично значение и на другите андроген-зависими изяви (себорея, андрогенна алопеция/косопад), които могат да се разглеждат не само като съпътстващи хиперандрогенни симптоми, но и като потенциални маркери, предсказващи тежестта на хиперандрогенния фенотип.

5. Хормонален профил

Настоящото изследване ясно показва различията в хормоналния профил на пациентките с НВНХ спрямо здравите контроли, с установяване на сигнификантно по-високи стойности на тестостерон, андростендион и 17ОНР, които корелират значимо с клиничната тежест на хиперандрогенните прояви. Повишените серумни нива на 17ОНР при девойките и млади жени с НВНХ потвърждават доказаната му роля като основен биохимичен маркер при диагностицирането и проследяването на заболяването, докато съпътстващото увеличение на концентрацията на андростендион и тестостерон повишава прогностичната им стойност на независими предиктори за клиничните прояви на хиперандрогенизъм. Тези резултати съответстват на наличните данни от международната литература, подчертаващи връзката между хроничната хиперандрогенемия и фенотипната изява на заболяването (232). Доказано е, че хроничният андрогенен излишък при пациентките с НВНХ, пречи на нормалния пик на ЛХ, което не позволява фоликулът да овулира въпреки възможността концентрацията на естрадиол да се задържи в границите на нормата, което обяснява и наличието на нередовно или липсващо менструално кървене при някои пациентки с НВНХ.

За разлика от андрогените, нивата на останалите изследвани хормони не показват значими различия между двете изследвани групи (237). Тези данни са в съответствие с предишни публикации, според които при НВНХ не се установява характерното за СПКЯ „ЛХ-доминиране“, съотношението ЛХ:ФСХ обичайно е в референтни граници или по-

ниско, а вариациите в концентрацията на AMH, SHBG и DHEA-S нямат самостоятелна и значима диагностична стойност при това хиперандрогенно заболяване (232, 234, 235). Въпреки това в някои изследвания сред нелекувани жени с НВНХ се доказва средно с около 28% по-високи нива на DHEA-S спрямо здравите контроли (235), отразяващи вариабилността на андрогенния синтез, докато SHBG обичайно е понижен при състояния с хиперандрогенизъм и/или инсулинова резистентност (236). В нашата кохорта не се установиха значими разлики между изследваните групи, вероятно в резултат на възрастовата характеристика на участничките и липсата на изразено затлъстяване сред тях.

Стратификацията на НВНХ-групата според провеждането на медикаментозно лечение демонстрира по-високи средни стойности на андростендион, тестостерон, 17ОНР и DHEA-S при лекуваните пациентки с НВНХ. Този резултат е напълно предвидим, тъй като инициирането на терапията най-често се асоциира с тежестта на клинична изява на хиперандрогенизма, поради което и при лекуваните пациентки обичайно се регистрират по-високи изходни серумни нива на андрогените. Закономерно и биологично правдоподобно е наличието на сигнификантно повишен андростендион при лекуваните НВНХ девойки и млади жени, тъй като той е чувствителен биомаркер на адренален андрогенен ексцес, докато 17ОНР е хормон с по-голяма аналитична и биологична вариабилност, който по-ефективно може да се подтисне от провеждана глюкокортикоидна терапия.

Провеждането на хормонален панел с изследване на 17ОНР, тестостерон, андростендион, заедно с клиничната оценка на пациентите, е от значение не само за диагностицирането, но и за терапевтичното мониториране при НВНХ. Препоръчително е придържането към стандартизирано пробовземане (сутрин, по време на ранна фоликуларна фаза на цикъла) с отчитане на вида, дозата и продължителността на провежданата терапия, което позволява да се разграничи ефекта на лечението от изходната тежест на хиперандрогенизма и да се постигне по-прецизна интерпретация на хормоналния профил при НВНХ.

При контролиран анализ на асоциацията между клиничната тежест на хирзутизма, оценена чрез модифицирания FGS, и серумната концентрация на основните андрогени, се доказва най-силна сигнификантна корелация с концентрацията на андростендион. Като междинен стероид с овариален и надбъбречен произход, андростендионът често демонстрира по-добро съответствие с клиничния фенотип, което потвърждава

значението му на биохимичен корелат на клиничната тежест на хиперандрогенизма. Нещо повече, в литературата се откриват данни, подкрепящи не само високата му диагностична и прогностична стойност във връзка с тежестта на хиперандрогенизъм при НВНХ, но и с развитието на потенциални метаболитни отклонения (236).

По-слабата корелация между концентрацията на тестостерона и клиничната тежест на хирзутизма намира обяснение в ролята на SHBG, както и в индивидуалната вариабилност на тъканната чувствителност към андрогените и локалната активност на 5 α -редуктазата (7, 225), поради което се препоръчва измерване на свободния тестостерон или изчисляване на индекса на свободен андроген, поради по-значимата им корелация с фенотипа.

Наблюдаваната умерена корелация между FGS и 17ОНР е в съответствие с литературните данни, според които този хормонален показател е преди всичко диагностичен маркер на НВНХ и не отразява пряко тежестта на хиперандрогенната симптоматика (232). В допълнение, множество автори отбелязват наличието и на фенотипно-биохимично несъответствие при НВНХ, като доказват различен по клинична тежест хирзутизъм при жени със сходни стойности на андрогените. Този феномен намира обяснение в особеностите на локалните механизми в космения фоликул, влиянието на етническите и генетични фактори, както и в наличието на съпътстващи метаболитни състояния (225, 236).

Водещата предиктивна роля на андростендион и 17ОНР за развитието на хирзутизъм, оценен и чрез FGS в нашата група, се потвърждава и посредством множествения линеен регресионен анализ, доказващ, че и двата андрогенни хормона имат независим принос за формиране на този клиничния белег. Тези данни утвърждават значението им като основни биохимични детерминанти и надежден инструмент за оценка и проследяване на тежестта на хиперандрогенизма при НВНХ, което съответства на публикуваните до момента проучвания в световната литература (232, 234, 238).

Множественият регресионен модел със зависима променлива „акне“ показва, че както някои андрогенни хормони (тестостерон, 17ОНР), така и фактори като възраст и стадий на пубертетно развитие по Танер оказват статистически значим и независим ефект върху развитието и тежестта на симптома в изследваната от нас популация. Доказва се, че най-значима предиктивна роля за развитието на акне има серумната концентрация на тестостерон, който участва в стимулирането на себумната продукция и

процеса на фоликуларна кератинизация (234). Мощен предиктор, с независим ефект върху развитието на акне, има и 17ОНР, като ролята му на биохимичен субстрат на андрогенната симптоматика при НВНХ, се установява и в други проучвания (232). По-младата възраст с все още прогресиращо пубертетно развитие също влияят значимо върху наличието на акне при НВНХ, което демонстрира клинично подобрене с напредване на възрастта във връзка със стабилизирането на хормоналния профил на пациентките (238).

Наличието на андрогенен косопад при НВНХ също се обуславя от повишената концентрация на андростендион и 17ОНР, което е в съответствие с публикуваните данни относно ролята на тези междинни метаболити на стероидния синтез за развитието на андроген-зависимите дерматологични прояви при жени с НВНХ (232, 234, 239, 240).

Наличието и тежестта на менструална дисрегулация при НВНХ също се влияе сигнификантно от повишената концентрация на андростендион и 17ОНР, което е в съгласие с научните съобщения в световната литература (234, 239). Доказва се, че високите нива на тези междинни метаболити обуславят нарушение в процеса на овулация с последващо формиране на ановулаторни цикли, което е причина за настъпване на менструални нарушения при пациентките с НВНХ (232, 238). Това подчертава клиничната значимост на тези хормонални маркери и в процеса на прогнозиране и проследяване на репродуктивната функция при пациентките с НВНХ.

6. Кардио-метаболитни показатели

Анализът на сърдечно-съдовите показатели при участничките с НВНХ и контролната група не показва статистически значими разлики в стойностите на **САН, ДАН и ПЧ**. При стратифициране на НВНХ-участничките според наличието на медикаментозно лечение се доказва, че лекуваните девойки и млади жени са с по-високи средни стойности на САН и ДАН. Този модел е клинично правдоподобен и методологично очакван, тъй като се предполага, че инициирането на терапия се асоциира с по-изразен хиперандрогенизъм и неблагоприятен метаболитен профил, което е предпоставка за регистриране на по-високи стойности на артериалното налягане. Въпреки това, се установява, че наличието на НВНХ при изследваните момичета не е свързано с повишен риск от артериална хипертония спрямо здравите контроли.

В световната литература данните относно стойностите на АН и ПЧ при НВНХ са оскъдни и изключително хетерогенни по своя характер. Т. напр. *Costa и съавт.* не откриват неблагоприятни различия в АН и ПЧ между участнички с НВНХ и здрави контроли, нито по-висок сърдечно-съдов риск сред пациентките (122). Нещо повече, съобщаваната в редица обзори повишена честота на кардиометаболитни заболявания при пациенти с класическа форма на ВНХ, не се доказва при НВНХ (225, 241). Въпреки това се откриват малък брой публикувани случаи на възрастни пациенти с придружаващи заболявания и НВНХ, при които се доказва наличие на злокачествена хипертония, налагаща провеждане на антихипертензивна терапия (242). Във всички случаи наличието на трайно повишени стойности на АН и ПЧ при НВНХ е предпоставка за регулярното проследяване на тези пациенти, тъй като редица фактори като андрогенен излишък, метаболитен профил, възраст и медиакментозна терапия могат да окажат допълнително неблагоприятно въздействие върху тези сърдечно-съдови показатели. В нашето проучване се потвърди значимата корелация между показателите на адипозитет и андрогенен скор и стойностите на АН, което е в съответствие с резултатите от предходни проучвания (25, 193, 239). Демонстрираната положителна връзка между концентрацията на андростендион и ДАН подкрепя хипотезата, че хроничната експозиция на андрогени влияе върху съдовия тонус и артериалната ригидност, като най-новите данни доказват, че жените с НВНХ или други хиперандрогенни състояния са с повишен риск от дисрегулация на АН в резултат на андроген-индуцираното ремоделиране на съдовата стена и активация на ренин-ангиотензиновата система (236).

Важно е да се подчертае, че взаимовръзките между андрогените и сърдечно-съдовите показатели са мултифакторни и зависят от възрастта, телесното тегло, наличието на ИР, провежданата кортикостероидна терапия и др. Редица обзорни анализи при НВНХ доказват, че хиперандрогенемията сама по себе си не може да обясни напълно повишения сърдечно-съдовия риск при НВНХ, който е резултат от сложните хормонални въздействия в комбинация с допълнителни метаболитни и хемодинамични фактори (7, 218).

Липсата на сигнификантна разлика в стойностите на изследваната **глюкоза, инсулин и изчислен НОМА-IR** между групата с НВНХ и здравите контроли е в съответствие с резултатите на редица съвременни проучвания, които доказват, че диагностицирането на НВНХ само по себе си не е универсален рисков фактор за

настъпване на отклонения в глюкозната хомеостаза, особено при пациентки с нормално телесно тегло (30). Т. напр. *Macut и съавт.* докладват, че ИР и повишени стойности на НОМА-IR се установяват главно при пациентки с наднормено тегло и затлъстяване, докато при жени с нормално тегло не се наблюдават статистически значими различия спрямо здравите контроли (95).

Важно е да се отбележи, че в последните години се акцентира върху факта, че развитието на метаболитни нарушения при НВНХ се модифицира от телесния състав и начина на живот на засегнатите индивиди. В свое изследване *Costa и съавт.* установяват, че НВНХ-жените с нормално тегло имат метаболитен профил, сходен с този на здравите контроли, докато наличието на централно затлъстяване при хиперандрогенните пациентки значително увеличава риска от ИР и метаболитен синдром (122). В този контекст липсата на значими антропометрични разлики между участничките в настоящото проучване може да обясни факта, че НВНХ-жените без налично затлъстяване демонстрират нормален глюкозен метаболизъм. Всичко това подчертава значението на ранната профилактика на наднорменото тегло/затлъстяване и индивидуалното проследяване на пациентите, като основни стратегии, целящи редуциране на риска от метаболитни усложнения сред тази популация.

Известно е, че наличието на наднормено тегло/затлъстяване е ключов рисков фактор за развитие инсулинова резистентност и метаболитни нарушения при жени с НВНХ (30). Подобно на други проучвания и в нашата кохорта се доказва положителна връзка между стойностите на САН и НОМА-IR, което най-вероятно е във връзка с ролята на ИР в патогенезата на АХ посредством влияние върху други фактори като хиперандрогенизъм, затлъстяване, продължителна експозиция на андрогени и лечение с кортикостероиди (95, 122, 225). В този контекст нашето изследване потвърждава резултатите на *Piróg и съавт.*, които съобщават, че клиничният хирзутизъм (FGS) и серумният тестостерон се асоциират с по-неблагоприятен глюкозен метаболизъм и по-висока честота на ИР (235).

Данните от селектираното изследване на корелационните зависимости между показателите на глюкозната хомеостаза, адипозитета и клиничния/биохимичния хиперандрогенизъм при участничките с НВНХ подчертават различната динамика в асоциацията между метаболитните показатели и хиперандрогенния фенотип, като ясно се откроява водещата роля на адипозитета по отношение на инсулиновата чувствителност. Обратната зависимост между глюкозата и кожните прояви на

хиперандрогенизъм е по-неочаквана и показва, че по-изразени хирзутизъм и себорея често се наблюдават при жени с по-ниска гликемия. Това демонстрира фенотипната хетерогенност на състоянието като при по-слабите пациентки клиничната изява на хиперандрогенизъм може да бъде по-изразена, докато метаболитните нарушения се концентрират предимно при жените с наднормено тегло (122, 245). Подобен дисонанс между клинични и метаболитни прояви е описан и при СПКЯ, където тежестта на хирзутизма не корелира надеждно с наличието на ИР (243, 244). Възможно обяснение се крие в локалната дермална активност на 5 α -редуктазата, вариациите в експресията на андрогенния рецептор и локалния метаболизъм на стероидите, които модулират кожните прояви независимо от системните гликемични показатели.

Положителната корелация между инсулина и ИТМ и значимата предиктивна роля на телесното тегло по отношение на стойностите на инсулина и НОМА-IR е в съответствие с натрупаните данни, че наднорменото тегло и затлъстяването са основни рискови фактори за развитието на ИР и метаболитен синдром при пациенти, диагностицирани с различна форма на ВНХ. Мета-анализи и кохортни проучвания от последните години потвърждават наличието на значително повишен метаболитен риск при ВНХ на фона на изразен адипозитет, независимо от серумните нива на андрогените (122, 235, 241, 245). Тези наблюдения подкрепят актуалните препоръки за рутинен метаболитен скрининг и ранна интервенция за промяна в начина на живот при жени с хиперандрогенизъм, вкл. и НВНХ, като ключова стъпка в превенцията на потенциалните кардиометаболитни усложнения.

Регресионният анализ на данните от нашата изследвана група доказва независимата предиктивна роля и на серумните нива на тестостерон за концентрацията на инсулин, но не и за стойността на изчисления НОМА-IR. Подобна зависимост между нивата на андрогените и инсулиновата концентрация се докладва и от *Macut и съавт.*, според които хроничната експозиция на андрогени при пациенти с НВНХ води до нарушаване на инсулиновата сигнализация на клетъчно ниво, с последваща повишена инсулинова секреция (95). Няколко години по-късно *Piróg и съавт.* потвърждават за наличието на по-високи нива на тестостерон и НОМА-IR при жени с НВНХ спрямо здрави контроли, което се асоциира с по-неблагоприятен метаболитен профил (235).

В обобщение, телесното тегло е основния предиктор за развитие на метаболитен риск при жени с НВНХ, като неблагоприятният му ефект се усилва допълнително при изразен андрогенен излишък. Тези данни са от изключително значение за клиничната

практика, тъй като ясно подчертават необходимостта от контрол на телесното тегло и хормоналния дисбаланс при пациентки с НВНХ, с цел превенция на асоциираните кардиометаболитни последици.

Не се доказват статистически значими различия между НВНХ-пациентките и здравите контроли по отношение на концентрацията на **общия холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицеридите**. Важно е да се отбележи, че съществуващите до момента данни по този въпрос в научната литература са противоречиви, а разнопосочните резултати най-често намират обяснение в нееднородната възраст на изследваните пациенти, влиянието на телесното тегло, наличието на затлъстяване и неговата тежест, провеждането на медикаментозна терапия и нейната продължителност, и др. Т. напр. в своя ретроспективен анализ *Piróg и съавт.* демонстрират по-неблагоприятен метаболитен профил, включително и по отношение на част от липидните показатели, при пациентките с НВНХ в сравнение със здрави контроли (235), докато *Costa и съавт.* не установяват статистически значими различия в липидния профил на млади жени с НВНХ спрямо здрави участници (122). Публикуваните обзори относно различните форми на ВНХ, вкл. и за НВНХ, акцентират на факта, че развитието на дислипидемия се асоциира обичайно с наличие на затлъстяване или провеждане на продължителна високодозова глюкокортикоидна терапия, докато поддържането на нормално тегло в съчетание с адекватен терапевтичен контрол обуславя измерване на показатели на липидния профил в референтни граници при пациентите с това хиперандрогенно заболяване (245, 246).

В рамките на настоящото изследване се установяват комплексни взаимовръзки между антропометричните показатели на участничките, наличния хиперандрогенизъм и параметрите на глюкозната и липидна хомеостаза. Доказва се значима асоциация между параметрите за оценка на тегловния статус и наличен адипозитет с показателите на липидната обмяна, което е в основата на класическия атерогенен профил при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване, за развитието на който водеща патогенетична роля има наличието на ИР.

Демонстрирането на сигнификантна корелация между показателя за общотелесен адипозитет и клиничен хирзутизъм с нивата на общ холестерол в нашата извадка е напълно очаквана и в съответствие с данните от други проучвания при пациенти с НВНХ (225). Наличието на обратна зависимост между концентрацията на тестостерон и Тг в същата група пък може да се обясни с повишената липолиза и висцерална липогенеза,

индуцирана от андрогенния излишък, с последващо редуциране на нивата на циркулиращите Тг (95). Подобни асоциации се съобщават и в други научни проучвания, но клиничното им значение все още остава дискуссионно (7, 232). Въпреки това се обсъжда персистирането на повишен сърдечно-съдов риск при НВНХ пациентите и с ниска Тг-концентрация, който е свързан с изразената хиперандрогенемия и е резултат от участието на редица алтернативни патогенетични механизми като ендотелна дисфункция, изразена ИР, проатерогенни промени в LDL-фракцията и др. (236).

В обобщение може да се заключи, че липидният профил при пациентките с НВНХ е повлиян значимо от телесното тегло и наличието на ИР, докато хиперандрогенизмът и адипозитет-асоциираните възпалителни процеси действат като допълнителни модулатори на тези взаимодействия. Всичко това обуславя развитието на специфичен метаболитен и СС рисков профил при девойките и младите жени с НВНХ, което налага регулярното им проследяване, с цел ранно идентифициране и превенция на потенциалните усложнения, както и разработване на индивидуален, но интегриран подход към пациента, насочен едновременно както към контрол на хиперандрогенизма, така и към ранната превенция на метаболитни и сърдечно-съдови усложнения.

7. Адипокини и възпаление

В проведеното от нас изследване се доказва значимо по-ниска серумна концентрация на CRP, маркер за нискостепенно системно възпаление, сред девойките и млади жени с НВНХ в сравнение със стойностите на този показател при здравите контроли. Този резултат не съответства на очаквания инфламаторен профил при пациентките с НВНХ, тъй като болшенството от наличните към момента публикации в световната литература, доказват че хиперандрогенните състояния (класическата ВНХ и СПКЯ), се асоциират с повишена възпалителна активност, респ. повишени нива на CRP, вероятно асоциирана с наличието на придружаващо затлъстяване и хронична глюкокортикоидна терапия (241, 245). Броят на проучванията, насочени към изследване на системното възпаление при НВНХ са изключително оскъдни и подчертано хетерогенни, като обяснение на установената по-ниска инфламаторна активност при обхванатите от нас девойки и млади жени с НВНХ, може да се потърси в малкия брой на участниците, по-малката им средна възраст, участието на пациентки с незавършено пубертетно развитие, по-малката давност на заболяването, включването на пациенти само от женски пол, липсата високостепенно затлъстяване, както и в провеждането или липсата на медикаментозна терапия. В публикувано през 2025 г. изследване сред жени с

НВНХ, *Costa и съавт.* демонстрират, че метаболитно здравите пациентки с НВНХ, без значим адипозитет са със сравними или по-ниски нива на CRP спрямо тези при здравите контроли (122), докато други изследователски групи разглеждат хипотезата за имуномодулиращия, респ. противовъзпалителен ефект на умерено повишените андрогенни нива при млади жени (7), както и ролята на хроничното продължително глюкокортикоидно лечение за развитието на метаболитни нарушения и асоциирана възпалителна активност. Тези противоречиви резултати подчертават факта, че нискостепенната възпалителна активност не е задължителна част от характеристиката на пациентите с НВНХ, а отразява комплексното взаимодействие между адипозитета, андрогенния профил и терапевтичния статус при тях. По тази причина CRP не може да се използва като самостоятелен биомаркер за стратификация на метаболитния риск при НВНХ, а неговата интерпретация трябва да се интегрира с останалите клинични и биохимични параметри, отчитайки индивидуалния фенотип на всеки пациент.

От клинично значение е установената значима корелация на CRP с показателите на абдоминален адипозитет (ОТ) и клинична оценка на хирзутизма (FGS), като регресионният анализ потвърждава водещата предиктивна роля на абдоминалната МТ за наличието на хронично системно възпаление. Голям брой изследвания в общата популация доказват ключовото участие на централното затлъстяване при синтеза и секрецията на редица проинфламаторни адипоцитокени, вкл. и за IL-6 индуцираната чернодробна свръхпродукция на CRP. Проучвания сред пациенти с класическа форма на ВНХ и СПКЯ категорично демонстрират водещата роля на абдоминалното затлъстяване за наличието на възпалителна активност (241, 245). Всичко това подкрепя тезата, че при НВНХ нискостепенното възпаление е фенотип-зависимо, с най-значима изява при пациентки с централен адипозитет.

Лептин и адипонектин са ключови адипокини с противоположни метаболитни функции. Лептинът участва в регулацията на енергийната хомеостаза и апетита, докато адипонектинът има инсулин-очувстващи, противовъзпалителни и антиатерогенни свойства. В настоящото изследване се установява тенденция към несигнификантно по-ниски серумни концентрации на двата анализирани адипокини при девойките и младите жени с НВНХ в сравнение с резултатите на контролната група. Тези данни не съответстват на всички налични в литературата съобщения при пациенти с класическа форма на ВНХ (245), поради което следва да се интерпретира предпазливо ролята на адипокините в метаболитната регулация при НВНХ и значението им като чувствителни

биомаркери за метаболитен риск при това хиперандрогенно състояние. Сред факторите, които повлияват серумните нива на лептина и адипонектина и могат отчасти да обяснят противоречивите резултати при участничките от нашата кохорта спрямо данните от други изследователски групи, са различията в размера на извадката, полът и възрастта на участниците, телесния състав на изследваните популации по отношение на количеството и разпределението на мастната тъкан, наличието на съпътстващи кардиометаболитни отклонения, както и хетерогенните хормонални режими и тяхната продължителност при лекуваните пациенти (245). Тези детерминанти могат да модифицират секрецията и действието на адипокините, като през 2025 г. *Bacila и съавт.* докладват липсата на значими разлики в концентрацията на лептин и адипонектин при ВНХ-участниците от женски пол спрямо тези от контролната група докато при хиперандрогенните мъже се демонстрира сигнификантно по-висока концентрация на лептин спрямо мъжете-контроли от това многоцентрово изследване (247). Установява се характерен модел на обратна връзка между провежданата глюкокортикоидна терапия при пациентите с ВНХ и секрецията на адипокини. В изследването лептинът показва обратна корелация с прилаганата доза глюкокортикоиди, което предполага, че по-интензифицираната и високодозова терапия има потискащ ефект върху лептиновата секреция. Демонстрира се и отрицателна асоциация между адипонектинът и андрогенните стероиди (17ОНР, андростендион, тестостерон, 11-хидроксиандростендион и 11-кетотестостерон), което може да се разглежда като резултат от влиянието на андрогенния статус върху метаболитната регулация при тези пациенти. Всичко това очертава сложните взаимовръзки между секрецията и действието на адипокини, метаболитните показатели и хормоналната терапия при пациенти с ВНХ. Така по-ниските нива на адипонектин при пациенти с по-лошо контролиран андрогенен излишък могат да се разглеждат като потенциален механизъм, свързващ хормоналния дисбаланс с развитието на ИР и неблагоприятен кардиометаболитен профил. Сходни са публикуваните от *Apsan и съавт.* резултати при деца и млади хора с ВНХ на възраст 7-22 години, според които по-високите нива на андрогени се асоциират с по-ниска серумна концентрация на адипонектин, без да се доказва наличие на сигнификантна връзка между лептина и изследваните андрогени (123). В същото изследване пациентите с наднормено тегло демонстрират повишен лептин при ниска адипонектинова концентрация, което е характерната адипокинова констелация при наличие и на метаболитен синдром. Всички тези резултати определят лептина като чувствителен индикатор за количеството наднормена телесна маса и нейното разпределение, докато адипонектинът се явява

индикатор за наличен метаболитен и андрогенен дисбаланс. Отново е необходимо да се уточни, че противоречивите резултати от редица научни съобщения могат да се дължат на по-малкия размер на изследваната кохорта, разликите в пола, възрастта, пубертетното развитие, хормоналният и телесен състав на участниците, и медикаментозния контрол на заболяването.

Важна за клиничната практика е установената корелация с обратен знак между концентрацията на адипонектин и LDL-холестерол при участничките, което подсказва антиатерогенната роля на този адипокин в ранните етапи на атерогенезата. Въпреки че, обратната асоциация между адипонектин и атерогенните липиди се докладва при някои ендокринни и метаболитни заболявания като СПКЯ и метаболитен синдром, до момента липсват систематизирани данни при пациенти с НВНХ (248).

Въпреки липсата на сигнификантност, обратната връзка между концентрацията на адипонектин и глюкозата при НВНХ-пациентките е биологично достоверна. Изключително голям брой проучвания доказват ролята на адипонектина във връзка с подобрене на инсулиновата чувствителност и периферния глюкозен клирънс, регулиране на хепаталната глюконеогенеза и стимулиране на окислението на мастни киселини. Ето защо понижената му концентрация се асоциира с повишен риск от хипергликемия, ИР, нарушен глюкозен толеранс и диабет (248), включително и при кохорти на пациенти с различни форми на ВНХ (123). Трябва да се отбележи, че терапевтичният контрол на андрогените също медира адипокиновия и гликемичния профил при това заболяване, като при много висока доза глюкокортикоиди и продължително лечение може да се демонстрира влошаване в инсулиновата чувствителност, независимо от концентрацията на адипонектина, което поставя терапевтичния „баланс“ като ключов модератор на метаболитните ефекти (247).

В изследваната от нас група не се установява значима корелация между адипокиновия профил (адипонектин и лептин) и показателите на клиничния и биохимичен хиперандрогенизъм. Въпреки че патофизиологично андрогените могат да модулират количеството и разпределението на мастната тъкан и секрецията на адипокини, то данните в световната литература са противоречиви. Т. напр. *Aspar и съавт.* докладват за наличие на обратна връзка между нивата на адипонектин и андростендион, но не откриват зависимост между адипокина и клиничните прояви на хиперандрогенизъм, докато *Bacila и съавт.* подчертават, че не андрогените, а терапевтичният контрол на заболяването оказва по-голямо влияние върху динамиката на

серумните адипокини (123, 247). Необходимо е да се подчертае, че данните относно взаимовръзката между адипокините, метаболитния и андрогенен статус при НВНХ са изключително оскъдни и до голяма степен повлияни от редица детерминанти като брой участници, пол и възраст на изследваните, тегловен и пубертетен статус, вид и продължителност на провеждана медикаментозна терапия и др., което е предпоставка за провеждане на по-обхватни и добре планирани бъдещи изследвания.

Приложената линейна регресия при пациентките ни с НВНХ доказва ролята на абдоминалния адипозитет, оценен чрез измерената ОТ, като единствен независим предиктор на серумната концентрация на лептин, докато най-значимо влияние върху стойността на адипонектина оказват стадия на пубертетно съзряване и концентрацията на DHEA-S. ОТ корелира значимо с количеството и абдоминалното разпределение на мастната тъкан, добре проучени рискови фактори за развитие на ИР и кардиометаболитни усложнения, асоциира и с повишена лептинова продукция (245). Зависимостта на адипонектина от стадия на пубертетното развитие в нашето изследване пък потвърждава добре известния физиологичен спад в нивата му в периода на пубертета, когато се установява физиологична инсулиновата резистентност, респективно повишен HOMA-IR индекс (247). В същото време значимата предиктивната роля на концентрацията на DHEA-S и тестостерон за наличието на по-ниски нива на адипонектин при НВНХ подкрепя хипотезата за негативното влияние на хиперандрогенемията върху секрецията на адипонектин, което се доказва и сред други кохорти с ВНХ (123).

Общият анализ на резултатите позволява да се направят няколко основни извода. Първо, при НВНХ не се наблюдава сигнификантно повишена системна възпалителна активност, но CRP остава чувствителен показател при наличие на абдоминално затлъстяване. Второ, концентрацията на лептин се асоциира със степента на адипозитет и не корелира с тежестта на хиперандрогенизма. Трето, адипонектинът доказва ролята си като маркер за наличие на ранни метаболитни нарушения. В този смисъл, при клиничното проследяване на девойки и млади жени с НВНХ е необходимо да се осъществява контрол не само на хиперандрогенното състояние, но и на динамиката на адипокиновия и възпалителен профил на засегнатите пациенти, поради прогностичния им потенциал относно бъдещи кардиометаболитни усложнения.

8. Телесен състав

В настоящото изследване не се установи значима разлика в анализираниите DXA-параметри на девойките и млади жени с НВНХ спрямо тези на здравите участници. Въпреки това се доказва, че наличието на хиперандрогенизъм се асоциира с по-ниска костна плътност, КМС, БМТ и общотелесна МТ, като тези начални промени в телесния състав на НВНХ-пациентките може да се разглеждат като ранна изява, свързана с ендокринно-метаболичните особености на заболяването.

При анализ на научните данни относно костния метаболизъм при пациенти с ВНХ се установяват противоречиви резултати, вероятно резултат от сложното взаимодействие между андрогенната експозиция, дозата и продължителността на глюкокортикоидната терапия, мускулната маса и механичното натоварване на скелета при физическа активност при това заболяване, които повлияват костната минерализация (249, 251). Така някои проучвания при класическите форми на ВНХ докладват значимо понижена КП в резултат на потиснат костен анаболизъм в хода на терапията с висока доза глюкокортикоиди (253), докато при пациенти с лека класическа форма на ВНХ или с НВНХ, които са с умерен андрогенен излишък, се съобщава за нормална или леко повишена костна плътност и КМС, най-вероятно в резултат на стимулиращия ефект на андрогените върху мускулната маса и костния метаболизъм (250, 254). В нашето изследване се открива много силна положителна корелация между КМС и БМТ, което потвърждава физиологичната връзка между мускулно-скелетната маса и костното натоварване, описана от *Halper и съавт.* и при деца с класическа ВНХ (253).

В настоящото изследване не се доказват значими корелации между измерените костни показатели и изследваните метаболични параметри, което може да се обясни с възрастовата характеристика, липсата на високостепенно затлъстяване, добрия метаболичен контрол и сравнително кратката продължителност на заболяването при участниците. Тези резултати са сходни на данните на *Espinosa Reyes и съавт.*, които също не откриват сигнификантна връзка между показателите на инсулинова резистентност и костната плътност при млади пациенти с НВНХ (250), докато *Ben Simon и съавт.* докладват по-високо съдържание на МТ и предразположеност към развитие на метаболичен синдром при деца и юноши с НВНХ с налично наднормено тегло (252). Въпреки подчертаните различия, може да се обобщи, че проследяването на параметрите на телесен състав при пациенти с НВНХ подпомага ранното идентифициране на риска от остеопения и асоциирани метаболични нарушения в млада възраст.

9. Психологическа оценка и качество на живот

При проведената психологическа оценка на участниците чрез стандартизирания инструмент Eating Disorder Inventory-3 (EDI-3) се доказва наличие на отчетливи разлики в редица психологически домейни на пациентите с НВНХ спрямо контролната група, което свидетелства за комплексно взаимодействие между хормоналния статус, соматичните промени и психоемоционалната адаптация при тази популация.

При обхванатите от нас девойки и млади жени с НВНХ се демонстрира сигнификантно по-висок рисков скор за междуличностна алиенация, интероцептивни дефицити, емоционална дисрегулация, ниска самооценка, неефективност, свръхконтрол и по композита обща психологическа неспособност. Тези резултати са в съответствие с данните от други публикувани изследвания в последните години, според които пациентите с ВНХ, особено жените с клинични прояви на хиперандрогенизъм, са изложени на по-висок риск от емоционални и междуличностни проблеми, и понижено самоприемане на телесния образ (194, 256).

Сред основните предиктори за наличие на междуличностни проблеми при участничките с НВНХ се открояват по-високата ОТ, нивата на 17ОНР и наличието на косопад. Тези зависимости предполагат, че клиничните и хормонални аспекти на хиперандрогенизма се отразяват не само върху физическото, но и върху социално-емоционалното функциониране на пациентките с НВНХ. Подобни асоциации между фенотипната изява на хиперандрогенизъм и социалната несигурност, ниското самочувствие и засилената телесна самокритичност се описват и при жени със СПКЯ (262) и при пациенти с хронични дерматологични прояви като акне и андрогенен косопад (257, 258, 261).

Скорът на зависимата променлива страх от зрелостта демонстрира значима зависимост от наличието на андроген-зависимата проява на косопад и несигнификантно от наличието на акне и себорея и може да се разглежда като защитен психологически механизъм срещу преживяваното несъответствие между биологичния пол и социалните очаквания за женственост. Демонстрирането на повишен страх от зрелостта и свръхконтрол вероятно отразява стремежа към компенсаторна адаптация и ограничаване на емоционалната експресивност при променен телесен образ, характерни за млади жени с хронични ендокринни заболявания (259, 260).

Независим сигнификантен предиктор за наличието на ниска самооценка се явява по-високата инсулинова концентрация, което може да се интерпретира в контекста на наличната ИР и нейните централни ефекти върху настроението и когнитивната регулация, описани в психоневроендокринологичните модели на стрес и метаболизъм (90). Успоредно с това проявата на косопад продължава да бъде значим фактор за самооценката при тези пациентки, което отново потвърждава влиянието на телесния образ върху психологическия комфорт при жените с НВНХ.

По-ниският скор на всички оценени домейни на качеството на живот при обхванатите в проучването пациентки с НВНХ е в съответствие с данните от други публикувани съобщения през последните години (215, 255), които демонстрират намалено качество на живот при жени с различна форма на ВНХ, като най-засегнати са оказват именно физическите и психосоциалните аспекти. Установените значими корелации между по-ниския скор на физическите аспекти на живота (D1 домейн) и ниската самооценка, междуличностната алиенация, психологическата неприспособимост и по-изразените прояви на хиперандрогенизъм (хирзутизъм, акне, високи нива на 17ОНР) подчертават интегралния характер на влиянието на ендокринните и психичните фактори върху субективното благополучие на пациентите при това състояние.

От изключителен социален интерес е наличието на обратна зависимост между показателите на околната среда (D4 домейн) и някои антропометрични параметри на участничките (тегло и ОТ), което подкрепя световните данни за неблагоприятното влияние на заобикалящата среда (с ограничение на физическата активност, заседяване, урбанизация) върху тегловния статус, особено при лица с хронични заболявания (194).

Обобщено, резултатите от настоящото изследване потвърждават, че психологическите характеристики и качествени аспекти на живота при пациенти с НВНХ се асоциират с техния телесния образ, хормонален статус и метаболитен профил. Тези зависимости подкрепят необходимостта от мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на пациентките с НВНХ, с възможност не само за ендокринологична, но и за психологическа и психосоциална оценка и грижа при тях, тъй като ранното идентифициране на рисковите профили и целенасочената интервенция могат да подобрят в дългосрочен план здравните и социални резултати при тази група пациенти. *Библиографията е на разположение в Библиотеката на МУ-Варна.*

ЧАСТ VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

По задача 1:

- 1.2 Средната възраст на диагностициране на заболяването НВНХ е 14,4 г., като над 1/3 от девойките/млади жени са с анамнестични данни за преждевременно пубрахе.
- 1.3 Пациентките с НВНХ са с изразен клиничен хиперандрогенизъм, проявяващ се с наличие на хирзутизъм и акне при почти всички участнички, като по-рядко се доказва развитие на себорея или косопад.
- 1.4 *Ferriman-Gallwey* скорът (FGS) корелира сигнификантно с клиничния хирзутизъм при пациентките с НВНХ и се явява надежден инструмент за неговата оценка и мониториране в хода на лечение.
- 1.5 Пациентките с НВНХ демонстрират сигнификантно по-високи нива на тестостерон, андростендион и 17ОНР в сравнение със здравите контроли, които корелират с изчисления скор по скалата на *Ferriman-Gallwey*.
- 1.6 Най-значимите предиктори за развитие на хирзутизъм, акне, косопад и менструални нарушения при пациентки с НВНХ са серумните концентрации на андростендион и 17ОНР, като андростендионът е най-добрият биохимичен корелат на FGS, а 17ОНР е ключов диагностичен лабораторен показател за наличие на заболяването.

По задача 2:

- 2.1 Честотата на генерализирано наднормено тегло при пациентките с НВНХ е 14,7%, а със затлъстяване са 11,8%, без значима разлика спрямо здравата популация. С абдоминално затлъстяване са 32,4% пациентките с НВНХ, като честота му е с около 1/3 по-висока от установената сред здравите контроли.

По задача 3:

- 1.1 Пациентките с НВНХ демонстрират сходни на контролната група средни стойности на САН, ДАН и ПЧ, като се установява наличие на диастолна хипертония едва при 2,9% от хиперандрогенните жени.
- 1.2 Пациентките с НВНХ демонстрират сходни на контролната група средни стойности на показателите на глюкозо-инсулиновата хомеостаза, като с хипергликемия на гладно са само 1,5% от хиперандрогенните жени.
- 1.3 Пациентките с НВНХ демонстрират сходни на контролната група средни стойности на показателите на липидната обмяна, като не се откриват повишени Тг или нисък HDL-холестерол според IDF критериите сред хиперандрогенните млади жени.

По задача 4:

- 4.1 Наличието на хирзутизъм, оценен и количествено по скалата на FGS, корелира значимо с показателите на общотелесно/абдоминално затлъстяване.
- 4.2 Най-значим предиктор на САН и ДАН при жените с НВНХ е ИТМ, като стойностите на АН корелират пропорционално и със FGS, доказвайки влиянието на адипозитета и хиперандрогенизма върху сърдечно-съдовите показатели при тези пациентки.
- 4.3 Показателите на общотелесно/абдоминално затлъстяване при НВНХ корелират с концентрацията на инсулин и НОМА-IR, което потвърждава ролята на адипозитета като ключов предиктор за метаболитния риск при тези пациентки.
- 4.4 Телесната маса е основният независим предиктор на концентрацията на триглицериди и HDL-холестерол при пациентките с НВНХ, което потвърждава ролята на адипозитета като ключов метаболитен предиктор при тези хиперандрогенни девойки и млади жени.

По задача 5:

- 5.1 Пациентките с НВНХ демонстрират по-ниска концентрация на CRP спрямо контролната група, като най-значим предиктивен фактор за нивата му се явява абдоминалната мастна тъкан, оценена клинично чрез измерената ОТ.
- 5.2 Серумните нива на лептин и адипонектин показват значима обратна корелация при девойки и млади жени с НВНХ, но не се различават сигнификантно от тези при здрави контроли. Доказва се, че при хиперандрогенните момичета предиктивен фактор за концентрацията на лептина е ОТ, докато адипонектинът се влияе най-значимо от стадия на пубертетно развитие и стойностите на DHEA-S, НОМА-IR и тестостерона.

По задача 6:

- 6.1 Анализът на телесния състав демонстрира тенденция към по-ниска костна плътност, костен минерален състав, безмастна маса и общотелесна мастна маса при пациентките с НВНХ, без статистически значими разлики спрямо контролната група.
- 6.2 Доказва се наличие на много силна права корелация между костната минерализация и количеството безмастна тъкан, зависими от показателите на адипозитет, което потвърждава водещата роля на мускулната маса за поддържане на костното здраве и при пациентки с НВНХ.

По задача 7:

7.1 Резултатите от стандартизирания въпросник EDI-3 свидетелстват за по-лошо психологическо и психо-социално здраве при пациентките с НВНХ в сравнение с контролната група.

7.2 Основните независими детерминанти, обуславящи влошеното психологическо благополучие при девойките с НВНХ, са по-високите стойности на показателите на адипозитет (ОТ, ИТМ, количество мастна тъкан) и наличието на клиничен хиперандрогенизъм (косопад, себорея).

По задача 8:

8.1 Девойките и младите жени с НВНХ имат влошено качество на живот спрямо контролите, като разликите са най-изразени за домейните, оценяващи физическото и психологическото здраве.

8.2 При пациентките с НВНХ влошеното качество на живот се асоциира с влошеното им психологическо здраве, като се влияе негативно от наличието на хиперандрогенизъм и повишен адипозитет.

ЧАСТ VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Това е първото за страната и едно от малкото проучвания в световен мащаб, което разглежда всеобхватно НВНХ при девойки и млади жени, като увеличава значимо познанието за това заболяване, което се припокрива клинично с други състояния на хиперандрогенизъм.
2. Изследването е уникално за страната и е едно от малкото в световен мащаб, което разглежда асоциацията на НВНХ с развитието на кардиометаболитни нарушения при девойки и млади жени.
3. Научният проект е уникален за страната и е един от малкото в световен мащаб, който изследва серумните нива на адипонектин и лептин при пациентки с НВНХ и връзката им с наличието на кардиометаболитен риск и хиперандрогенизъм.
4. Научното изследване оценява за първи път телесния състав при девойки и млади жени с НВНХ и разглежда асоциацията му с показателите на кардиометаболитен риск и клиничен/лабораторен хиперандрогенизъм, което го прави уникално в световен мащаб.
5. Това изследване е първото в страната и едно от малкото в световен мащаб, насочено към специфично изследване на психологическото здраве на девойки/млади жени с НВНХ.
6. Проучването е уникално за страната и света, тъй като за първи път оценява показателите за качество на живот сред девойки и млади жени с НВНХ.
7. Получените резултати подчертават нуждата от своевременно обследване, лечение и продължително проследяване на пациентките с НВНХ в ежедневната клинична практика, с цел да се намали риска от усложнения и да се подобри качеството им на живот. Данните от изследването дават възможност да се изработи алгоритъм, насочен към ранната клинично-лабораторна и психологическа оценка на млади жени с НВНХ, с оглед превенция на асоциираните с това заболяване усложнения.

ЧАСТ VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящата дисертационна работа разглежда в дълбочина клиничния, лабораторен и метаболитен профил при девойки и млади жени с НВНХ, както и влиянието им върху тяхното психологическо състояние и качество на живот, като получените резултати и направените изводи могат да спомогнат за осигуряване на по-добра мултидисциплинарна грижа на заболяването и комплексно проследяване на влиянието му върху различните аспекти на здравето на тези пациенти.

Наред с потвърдителния си характер относно някои известни факти, резултатите от това изследване разкриват и редица неизвестни и недотам проучени аспекти на НВНХ като влиянието на хроничния андрогенен излишък в съчетание с наличния адипозитет върху хормоналния и метаболитен профил на засегнатите млади индивиди и особеностите на телесния им състав, които са предпоставки за настъпване на значими кардиометаболитни усложнения с давността на заболяването.

Разработката разглежда и неизвестната до момента психологическа характеристика на пациентките с НВНХ, като разкрива завишени нива на тревожност, занижена самооценка и нарушено личностово функциониране във връзка с нарушената телесна идентичност при жените с по-изразен хиперандрогенизъм. Това подчертава необходимостта от навременно психо-емоционално проследяване и включване на психологична подкрепа за тези пациенти като част от стандартните грижи.

Разглежда се и качеството на живот на пациентките с НВНХ, един напълно неизучаван аспект от грижата за тях, който се влияе както от тежестта на наличните симптоми и хроничния характер на заболяването, така и от редица социални, психо-емоционални фактори. Ето защо интегрирането на своевременна психологическа подкрепа към грижата на тези пациентки е от ключово значение за оптималното управление на заболяването и подобряване на дългосрочната прогноза.

Проведеното изследване подчертава нуждата от цялостна и в същото време персонализирана оценка, лечение и проследяване на пациентите с НВНХ, които да обхващат цялостното им физическо и психосоциално здраве с оглед да се осигури по-добро качество на живот и редуциране на съпътстващите рискове при засегнатите индивиди.

Разработката поставя основата за бъдещи изследвания сред тези пациенти, които да проследят в дългосрочен план кардиометаболитното и психическото им здраве, с оценка на ефекта от прилагания терапевтичен режим, да се валидират по-специфични маркери за метаболитен риск при НВНХ, както и да се анализира наличието на специфични генетични и епигенетични фактори, които обуславят индивидуалната вариабилност в клиничната изява и отговора към лечението при това заболяване.

В заключение, резултатите от настоящото изследване, както със своята оригиналност, така и в контекста на вече установени закономерности в съвременната научна литература, ясно очертават необходимостта от системна и задълбочена оценка на клиничния и функционален статус при пациентите с НВНХ. В частност, интегрираната оценка на антропометричните показатели, физикалния статус, метаболитния и хормонален профил, телесния състав, психоемоционалното състояние и качество на живот следва да се утвърдят като неотменим компонент от рутинната клинична грижа за тези пациенти.

ЧАСТ IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни публикации

1. **Т. Карамфилова**, С. Галчева, В. Йотова. Некласическа вродена надбъбречна хиперплазия при девойки и жени-клинични и параклинични характеристики. Наука Ендокринология 2022; 1:4-9.

2. **Т. Карамфилова**, С. Галчева. Клинико-лабораторни характеристики, психологическа оценка и качество на живот при пациентки с неklasическа вродена надбъбречна хиперплазия. Варненски медицински форум 2023; 12, Online First ISSN 2367-5519.

Научни участия

1. **Karamfilova T**, Galcheva S, Mladenov V, Boyadzhiev V, Bazdarska Y, Yordanova N, Iotova V. Clinical and metabolic characteristics of hyperandrogenic girls with non-classic congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome. 59th ESPE Annual Meeting 2021, 22 – 26 September (Online) 94:P2-15

2. **Karamfilova T**, Galcheva S, Bocheva Y, Ivanova D, Bazdarska Y, Iotova V. Clinical, laboratory and body composition profile of young female patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. 60 st Annual ESPE Meeting 2022, 15-19 September 2022, Rome, Italy, P1-409.

3. Galcheva S, **Karamfilova T**, Yordanova N, Bocheva Y, Mladenov V, Iotova V. Precocious pubarche in girls - a clinical sign for underlying hyperandrogenic disease. 60 st Annual ESPE Meeting 2022, 15-19 September 2022, Rome, Italy

4. **Karamfilova T**, Galcheva S, Bocheva Y, Iotova V. Effects of hyperandrogenism on psychological perception and quality of life in patients with non-classical congenital adrenal hyperplasia. 61st Annual ESPE Meeting 2023, 21-23 September 2023, Hague, Netherlands P1-205

БЛАГОДАРНОСТИ

На всички пациенти и техните семейства, взели участие в проучването.

На научния ми ръководител доц. д-р Соня Галчева, дм за идеята, вдъхновението и съдействието по време на целия работен процес.

На Варненското дружество по детска ендокринология и неговите членове, на УМБАЛ „Св. Марина” – Варна и на Медицински университет- Варна и техните служители за осигуряване на условия за осъществяване на проучването.

На колегите от Първа ДК и ДОИЛ, Клиниката по образна диагностика и Клинична лаборатория за съдействието, помощта и прекрасната колаборация.

На моето семейство за разбирането, търпението и подкрепата!