

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ендокринології і може бути використана для прогнозу формування затримки статевого розвитку (ЗСР) у хлопчиків.

Затримка статевого розвитку (ЗСР) - доволі поширене захворювання (3-6%), при якому реєструється запізнення появи кардинальних ознак статевого розвитку на 2 і більше років від строків, характерних для даного регіону, не пов'язане з первинним чи вторинним гіпогонадізмом і обумовлене функціональною недостатністю нейросекреторних клітин гіпоталамуса, що призводить до гальмування активації гіпофізарно-гонадної системи і початку пубертації.

Можливість ЗСР трансформуватися у чоловічий інфантилізм та безпліддя у подальшому диктує необхідність розробки нових підходів до визначення осіб підвищеного ризику щодо формування цього захворювання.

Відомий спосіб затримки статевого розвитку на підставі визначення клініко-гормонального стану хворих (оцінки фізичного розвитку, визначення морфотипу на підставі вивчення і вимірювання стану зовнішніх статевих органів, розрахунку індексу маскулізації та оцінки рівня статевих і гонадотропних гормонів). [Аналог: Жуковский М.А. Нарушения полового развития. - М.: Медицина, 1989. - 257с.].

Відомий спосіб визначення критеріїв "групи ризику" щодо формування ЗСР на підставі генетичних методів дослідження обтяженого сімейного анамнезу та патологічного перебігу вагітності (гестозів II та загрози переривання вагітності) в матерів. [Аналог: Беникова Е.А., Бужиевская Т.Н., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. - Киев: Наукова думка, 1993. - 373с.].

Найбільш близький за технічною суттю до корисної моделі, що заявляється, є спосіб прогнозування затримки статевого розвитку у хлопців шляхом визначення антигенів системи HLA 1 класу у плазмі крові дитини.

Недоліком цього способу є потреба проведення ін'єкційного забору крові з вени, а також достатня коштовність реактивів.

Задачею запропонованої корисної моделі є створення такого способу прогнозування ЗСР у хлопчиків, при якому шляхом проведення генетичного (візуального) дослідження можна одержати індивідуальний прогноз формування захворювання. Дана задача вирішується за допомогою визначення дерматогліфічних ознак на долонях та пальцях хлопчиків та оцінки наявності якісних і кількісних ознак, які відрізняються від аналогічних у здорових однолітків і мають прогностичну значущість та інформативність. [Найближчий аналог: Пат. 32970А, UA, G01N33/48, Спосіб прогнозування формування затримки статевого розвитку у хлопців-підлітків, опубл. 15.02.2001].

Перспективність використання дерматогліфічного методу обумовлена можливістю його використання незалежно від віку людини до появи перших клінічних проявів хвороби. Дерматогліфічні ознаки (якісні і деякі кількісні) не мають схильності до змін при впливі постнатальних чинників і підлягають незначному коливанню в частотах внаслідок генетичного дрейфу, а також одночасно відображають ознаки, які характерні для статі, раси, хромосомних дефектів і тератогенних впливів навіть при відсутності інших клінічних симптомів.

Дерматогліфічний аналіз проводять за методикою Н.Cummins, Ch.Midlo з урахуванням Лондонської класифікації з дерматогліфіки за методом простого виміру якісних і кількісних морфологічних ознак руки. Суть способу полягає в тому, що у хлопчиків із ризиком виникнення ЗСР вивчають дерматогліфічні відбитки та оцінюють закінчення головних долонних ліній у певних полях, значення гребеневого рахунку на долоні, наявність візерунку на пальцях, які відрізняються від аналогічних у здорових однолітків і мають прогностичну значущість та інформативність.

Серед прогностичних ознак найбільшу інформативність та прогностичну цінність мають такі ознаки, як закінчення головної долонної лінії А в 4 полі на ЛР і ПР, закінчення головної долонної лінії А в 3 полі, закінчення головної долонної лінії Д в 9 полі, зниження значень гребеневого рахунку «ab» (<35), «cd» (<30) і підвищення - гребеневої ширини «a» (>20), а також зменшення кількості малих ульнарних петель ( $I^u$ ) на У пальці ПР, табл.1.

Таблица 1

Критерії прогнозування формування затримки статевого розвитку у хлопчиків (бали)

№ п/п	Ознака	Градація	ПК	Інформативність
1.	Закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ЛР	є немає	+3 -7	1,8
2.	Закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ЛР	є немає	-8 +2	1,7
3.	Закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ПР	є немає	+1 -5	1
4.	Закінчення головної долонної лінії Д в 9 полі ПР	є немає	+3 -1	1
5.	Закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ПР	є немає	-7 +0,6	1
5.	Закінчення головної долонної лінії В у 5'полі ПР	є немає	+2 -2	1
6.	Візерунок $I^u$ на У пальці ПР	є немає	-4 +0,4	0,4
7.	Закінчення головної долонної лінії В у 5' полі ЛР	є немає	+1 -2	0,3
8.	Гребневий рахунок «ab» на ЛР	<35 36-45 >45	+3 -0,2 -4	0,3

9.	Гребеневий рахунок «cd» на ЛР	<30 31-40 >40	+3 -0,5 -4	0,3
10.	Гребенева ширина «а» на ПР	<18 19-20 >20	-1 +1 +3	0,3

Відомо використання дерматогліфічного методу у прогнозуванні виникнення та перебігу ювенільного ревматоїдного артриту у хлопців, затримки статевого розвитку у дівчат. Відомостей про застосування цих генетичних маркерів у прогнозуванні ЗСР у хлопчиків в доступній авторам корисної моделі науковій та патентній літературі не виявлено.

Для виділення критеріїв прогнозу в формуванні досліджуваної патології був розроблений прогностичний алгоритм. Використано методику послідовної (секвенціальної) процедури Вальда з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака, який дозволяє кількісно виразити отримані відмінності та оцінити міру їх прогностичної значущості. Використовували загальноприйнятну таблицю порогових сум прогностичних коефіцієнтів (ПК), при якій прогностичний поріг досягався сумою балів ПК рівною  $\pm 13$ . На основі отриманих даних було складено таблицю прогнозування формування ЗСР, причому ознаки в ній розташовані в порядку інформативності, котра зменшувалася. При прогнозуванні захворювання у дитини проводилося підсумовування ПК до досягнення певного порога. При наборі  $+/-$  або  $-/+$  порогової суми коефіцієнтів діагноз вважався достовірним. Якщо не досягнуте жодне з порогових значень, рішення - невизначене, тобто недостатньо інформації для прийняття вірного рішення з достовірністю  $p < 0,05$  і необхідне проведення подальших додаткових досліджень.

Ефективність методу: у 81,1% обстежених діагностується належність до групи ризику щодо формування ЗСР.

Таким чином, запропонований спосіб прогнозування ЗСР у хлопчиків дозволяє віднести обстежених пробандів до групи ризику формування ЗСР, що дає змогу візуалізувати наявність негативної генетичної програми, оцінити ступінь індивідуальної схильності до патології ще задовго до появи перших клінічних ознак і обґрунтувати належність обстеженої дитини до групи ризику щодо формування патології. Це дозволяє своєчасно провести профілактичні заходи і тим самим мінімізувати несприятливі наслідки в майбутньому.

Клінічний приклад №1: Хворий Віталій С., 15 років (історія хвороби №1096) звернувся у відділення ендокринології ІОЗДП АМНУ зі скаргами на затримку статевого розвитку.

Із анамнезу життя: обстежуваний хлопчик народився від першої нормальної вагітності з вагою 2700г., довжиною - 52см. Пологи у матері перебігали з ускладненнями, хлопчик народився в асфіксії. До року психомоторний розвиток хлопчика відповідав віковим нормам.

Перенесені захворювання: вітряна віспа, часті гострі вірусні інфекції.

Об'єктивно: на момент обстеження хлопчика стан здоров'я задовільний, вага - 40кг при зрості 155см, інфантильний тип статури, вторинні статеві ознаки відсутні, довжина статевого члена - 5см, окружність яєчок - 12см, рівень досягнутого статевого дозрівання відповідає 14 рокам. Формула статевого розвитку:  $A_0P_3F_0S_3$ .

При обстеженні діагностовано гіперплазію щитовидної залози ІІ ст., ангіопатію сітківки, кардіопатію.

Рівень ЛГ у крові - 5,688мМО/мл (при нормі 5,21мМО/мл), ФСГ - 14,40мМО/мл (N - 4,69мМО/мл).

За даними родоводу: У матері пробанда менструації почалися з 18 років, зріст - 154см, затримка статевого розвитку, порушення менструального циклу, гіперплазія щитовидної залози. У батька пробанда - затримка фізичного і статевого розвитку. Зріст 160см. Затримка фізичного і статевого розвитку (ЗСР, 33) реєструвалася у рідної бабусі пробанда (з боку матері). Таким чином, пробанд має спадкову обтяженість щодо порушень статевого розвитку серед родичів І-ІІ ступеня спорідненості по обох лініях. Каріотип - 46, XY.

За даними дерматогліфічного обстеження: закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ЛР і ПР, відсутність закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ЛР і ПР, відсутність візерунку  $I^u$  на Y пальці ПР, гребеневий рахунок «ab» <35 на ЛР, гребеневий рахунок «cd» <30 на ЛР (табл.2).

Таблиця 2

Прогностичні ознаки у хворого Віталія С.

Ознака	Градація	ПК
1. Закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ЛР	є	+3
2. Закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ЛР	немає	+2
3. Закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ПР	є	+1
4. Закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ПР	немає	+1
5. Візерунок $I^u$ на Y пальці ПР	немає	+1
6. Закінчення головної долонної лінії В у 5' полі ЛР	є	+1
7. Гребеневий рахунок «ab» на ЛР	<35	+3
8. Гребеневий рахунок «cd» на ЛР	<30	+3

Отже, згідно з даними таблиці прогнозування виникнення затримки статевого розвитку у хворого значення  $ПК = +15$ , що дає змогу діагностувати у хлопчика затримку статевого розвитку.

Клінічний приклад №2: Хворий Михайло С., 15 років (історія хвороби №719) звернувся до ендокринологічного відділення зі скаргами на затримку фізичного і статевого розвитку.

За даними анамнезу: хлопчик народився від четвертої вагітності, яка перебігала із загрозою переривання, передчасним відшаруванням плаценти, з вагою - 4500г. Пологи перебігали фізіологічно. Хлопчик знаходився на

штучному вигодуванні з півроку. До року психомоторний розвиток хлопчика відповідав віковим нормами.

Перенесені захворювання: вітряна віспа, часті ОРЗ і ангіни.

Об'єктивно: на момент обстеження стан здоров'я хлопчика задовільний, вага - 44кг, зріст - 167см. За даними генітометричного обстеження: довжина статевого члена - 3см, окружність яєчок - 8см. Вторинні статеві ознаки відсутні. Рівень статевого дозрівання відповідає 12 рокам, тобто відстає від паспортного на 3 роки. Формула статевого розвитку  $A_0P_0F_0S_2$ .

При клініко-лабораторному обстеженні виявлено: дисплазія сполучної тканини, невротичний розлад сну, лівосторонній грудний сколіоз 1ст.

Рівень ЛГ у крові - 3,674мМО/мл (при нормі 5,21мМО/мл), ФСГ - 3,776мМО/мл (N - 4,69мМО/мл), добовий вміст кетостероїдів із сечею - 15,1мкмоль/добу (N - 30,2мкмоль/добу).

За даними родоводу - спадковість обтяжена по обох лініях (материнській і батьківській) одночасно у родичів I-II лінії спорідненості. У матері хлопчика - менструації почалися з 16 років, зріст - 174см, затримка статевого розвитку, порушення менструального циклу, у батька - зріст - 196см, затримка статевого розвитку в анамнезі, пубертатний скачок. У рідної тітки (mensis з 16 років) і рідної бабусі з боку матері (mensis з 18 років) - затримка статевого розвитку. Каріотип - 46, XY.

За даними дерматогліфічного аналізу: закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ЛР, відсутність закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ЛР і ПР, закінчення головної долонної лінії Д в 9 полі ПР, відсутність візерунку I<sup>u</sup> на Y пальці ПР, значення гребеневого рахунку «ab» <35 на ЛР, гребеневого рахунку «cd» <30 на ЛР (табл.3).

Таблиця 3

Прогностичні ознаки у хворого Михайла С.

Ознака	Градація	ПК
1. Закінчення головної долонної лінії А в 4 полі ЛР	є	+3
2. Закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ЛР	немає	+2
3. Закінчення головної долонної лінії Д в 9 полі ПР	є	+3
4. Закінчення головної долонної лінії А в 3 полі ПР	немає	+1
5. Візерунок I <sup>u</sup> на Y пальці ПР	немає	+1
6. Гребеневий рахунок «ab» на ЛР	<35	+3
7. Гребеневий рахунок «cd» на ЛР	<30	+3

У обстежуваного хлопчика сума прогностичних коефіцієнтів дорівнювала ПК=+16 за таблицею прогностичних ознак, тобто у хворого підтверджується клінічний діагноз: затримка зросту і статевого розвитку. За даними клініко-гормонального дослідження у хворого діагноз також підтвердився.