



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59158 (13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ФОРМУВАННЯ ЗАТРИМКИ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

1

2

(21) 2003032378

(22) 19 03 2003

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Левенець Софія Олександрівна, Начьотова
Тетяна Анатоліївна(73) ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА
ПІДЛІТКІВ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ(57) 1 Спосіб прогнозування формування затримки
статевого розвитку у дівчат-підлітків шляхом
проведення генетичних досліджень, який

відрізняється тим, що у хворих визначають величину рекурентного ризику захворювання та дерматогліфічні показники і розраховують прогностичні коефіцієнти

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що при сумі прогностичних коефіцієнтів (+13) визначають вірогідність розвитку патології, при сумі (-13) - відсутність схильності до неї, а при сумі більше (+9,5) - необхідність віднесення хворих до груп ризику

Винахід відноситься до медицини, а саме до гінекологічної ендокринології та дитячої гінекології, і може бути використаний для прогнозу формування затримки статевих ознак розвитку центрального генезу (ЗСР) у дівчат-підлітків.

Діагноз ЗСР визначають при відсутності менархе до 15 років, затримці темпів розвитку вторинних статевих ознак не менш ніж на 2 роки. Однак висока частота неплідності, акушерських і перинатальних втрат у таких хворих за відсутності корекції в перші два роки з моменту маніфестації захворювання визначають особливу актуальність виділення чітких критеріїв "груп ризику" формування ЗСР для початку терапії в більш ранні строки. Крім того, висока розповсюдженість захворювання, частота якого серед дівчат-підлітків за останні десять років зросла вдвічі, потребує використання доступних та інформативних експрес-методів.

Відомий спосіб діагностики ЗСР центрального генезу шляхом визначення концентрації мелатоніну в сечі, однак він розрахований тільки на дівчат пубертатного віку та потребує апаратного флуориметричного дослідження (Аналог А с СССР 1217350, Спосіб діагностики затримки статевих ознак розвитку центрального генезу у дівчат. Заявлено 16 01 84, опубл. 15 03 86).

Відомий також спосіб прогнозування виникнення порушень менструального циклу, заснований на співставленні різниці ширини нігтьового ложа, типу переплетіння пальців рук і зорового домінування (Аналог А с СССР 1768137 Спосіб прогнозування порушень менструального цик-

ла. Заявлено 06 03 90, опубл. 15 10 92), але він стосується вже сформованих негативних наслідків патології статевих ознак. Недоліком цього способу є неможливість його використання в препубертатному віці для формування "груп ризику" розвитку хвороби.

Найбільш близьким за технічною суттю до винаходу, який заявляється, є спосіб прогнозування затримки статевих ознак розвитку у дівчат-підлітків шляхом проведення клініко-генеалогічного дослідження, а саме сімейного анамнезу хворої (Прототип Патологія статевих ознак розвитку дівчат і жінок // Ю. А. Крупко-Болынова, А. И. Корнилова, А. С. Егоров і др. — К. Здоров'я, 1990 — 221 с.). Не завжди наявність цієї патології у матері є обов'язковою умовою виникнення її у дочки, хоча ЗСР вважається генетично детермінованою хворобою.

Задачею даного винаходу є створення такого способу прогнозування ЗСР, при якому шляхом проведення генетичного дослідження можна одержати індивідуальний прогноз формування ЗСР у дівчат-підлітків.

Перспективність використання генетичних методів для формування "груп ризику" щодо ЗСР обумовлена трикратним перевищенням величини генетичної складової над середовищною при мультифакторіальній природі захворювання, до того ж генетичні методи обстеження (клініко-генеалогічний та дерматогліфічний) можна використовувати незалежно від віку людини до появи перших клінічних проявів хвороби.

В якості генетичних маркерів, які є інформати-

(13) A
(11) 59158
(19) UA

вно варіабельними ознаками людини з високою спадковістю, можуть бути використані дерматогліфічні відбитки. До того ж вони не мають схильності до змін при впливі постнатальних чинників і підлягають незначному коливанню в частотах внаслідок генетичного дрейфу, а також одночасно відображають ознаки, характерні статі, раси, мутаціям, хромосомним дефектам і тератогенним впливам навіть при відсутності інших клінічних симптомів.

Задачу створення способу прогнозування ЗСР можна вирішити шляхом визначення величини

рекурентного ризику та дерматогліфічних показників. Дерматогліфічні показники визначають за методикою Н. Cummins, Ch. Midlo з урахуванням Лондонської класифікації з дерматогліфіки простого виміру якісних і кількісних морфологічних ознак руки.

Суть способу складається в тому, що збирають дані про наявність ознак затримки статевого розвитку в період пубертату в батьків дитини та проводять розрахунок рекурентного ризику стосовно розробленої нами таблиці.

Величина рекурентного ризику затримки статевого розвитку, %

Тип шлюбу	Здоровий + здоровий				Здоровий + ЗСР, ЗСР + здоровий			
	Уражені сибси				Уражені сибси			
	0	1	2	3	0	1	2	3
0	7,11	-	-	-	37,83	-	-	-
1	6,98	8,89	-	-	19,91	67,30	-	-
2	6,85	8,72	10,59	-	13,50	45,56	77,61	-
3	6,73	8,56	10,39	12,23	10,22	34,55	58,88	83,21

Потім вивчають дерматогліфічні відбитки та оцінюють наявність узорів та інших дерматогліфічних показників, що відрізняються від аналогічних у здорових дівчат і мають прогностичну значущість та інформативність.

Відомо використання дерматогліфічних показників для визначення гіперандрогенії у дівчат. Відомостей про застосування цих генетичних маркерів для прогнозування ЗСР у дівчаток-підлітків в доступній авторам винаходу науковій та патентній літературі не виявлено.

Прогностичними та інформативними ознаками є узор (v) і малі петлі (l) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки, великі петлі (L) на III міжпальцевій подушечці правої руки, малюнок (id) і малюнок

(v) на IV міжпальцевій подушечці правої руки, величина загального гребеневого рахунку (TRC) на пальцях I дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на обох руках.

За допомогою прогностичної таблиці проводять послідовне складання прогностичних коефіцієнтів до тих пір, поки їх сума не виходить за межі одного з порогових значень (+13 або -13). Сума (+13) свідчить про 95% вірогідність розвитку патології, а сума (-13) - про відсутність негативної генетичної програми щодо розвитку ЗСР. При сумі більше (+9,5) визначають необхідність віднесення дівчинки до групи дуже високого ризику формування ЗСР.

Критерії прогнозування розвитку ЗСР у дівчат-підлітків

Ознака	Градація	ПК	Інформативність
Величина рекурентного ризику >10	Є Немає	+7,2 -1,8	1,1 0,3
Узор (l) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки	Є Немає	-5,6 +1,1	0,6 0,1
Узор (v) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки	Є Немає	+6,5 -0,8	0,5 0,06
Великі петлі (L) на III міжпальцевій подушечці правої руки	Є Немає	-3,6 +2,8	0,6 0,5
Узор (id) на IV міжпальцевій подушечці правої руки	Є Немає	-4,5 +1,1	0,5 0,1
Узор (v) на IV міжпальцевій подушечці правої руки	Є Немає	+7,4 -1,1	1,1 0,1
TRC на лівій руці	>85 <85	+10,2 -2,6	2,1 0,6
TRC на правій руці	>85 <85	+3,8 -2,3	0,6 0,4
Дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на лівій руці	Є Немає	+2,8 -4,0	0,5 0,7
Дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на правій руці	Є Немає	+3,3 -4,8	0,7 1,0

Ефективність способу у 65% випадків діагностується вірогідність формування ЗСР у дівчат-

підлітків, у 24% випадків - необхідність формування груп ризику щодо ЗСР у дівчат-підлітків (ПК > +

9,5)

Таким чином, спосіб прогнозування формування затримки статевого розвитку у дівчат-підлітків, що пропонується, дозволяє візуалізувати наявність негативної генетичної програми, оцінити ступень індивідуальної генетичної схильності до патології задовго до появи перших клінічних ознак і обґрунтувати належність обстеженої хворої до "групи ризику" формування патології. Це дозволяє вчасно розпочати лікування і тим самим мінімізувати несприятливі наслідки в майбутньому.

Клінічний приклад № 1. Історія хвороби № 2659 пробанда Наталії С., 15 років 8 місяців. Діагноз: ЗСР центрального генезу I ступеня.

Хвора була госпіталізована в гінекологічне відділення клініки зі скаргами на відсутність менструацій, стомлюваність, головний біль.

Із анамнезу життя. Перша дитина в сім'ї. Вік матері під час вагітності - 24 роки, вік батька - 24 роки, обидва батьки здорові. Вагітність проходила з токсикозом першої половини. Пологи - в термін, через слабкість пологової діяльності проводилося накладання акушерських щипців. Вага при народженні 3,300 кг. На першому році життя дівчинка зростала і розвивалася відповідно віку. В дитинстві

ві перенесла кореву рожеву висипку, вітряну віспу.

Об'єктивно: формула статевого розвитку АЗ РЗ МА2 Ме0. Зріст 168 см. Вага 61,7 кг. Клінічні ознаки гіперандрогенії відсутні. Результат ультразвукового дослідження органів малого таза: гіпоплазія матки. За даними кольпоцитологічного дослідження - значна гіпоестрогенія. Дані лабораторних досліджень: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові в межах норми. Нейтральні: 17-КС - 36,7 мкмоль/доб, ЛГ - 12,50 мМО/мл, ФСГ - 5,872 мМО/мл.

За даними родинного анамнезу у матері дівчинки в періоді пубертату спостерігалась ЗСР, рідна молодша сестра хворіє на первинну аменорею. Величина рекурентного ризику дорівнює 37,83.

За даними дерматогліфічного обстеження: осьовий трирадіус "t" на лівій та правій руках розташований дистально.

Загальний гребеневий рахунок на пальцях (TRC): ліва рука - 152, права рука - 154.

Малюнки на міжпальцевих подушечках: ліва рука - A^U , Th/I - A^R/C , L , II - 0, III - 1, IV - id , права рука - A^U , Th/I - A^R/C , L , II - 0, III - L , IV - id .

Ознака	Градація	ПК
Величина рекурентного ризику > 10	Є	+7,2
Узор (I) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки	Немає	+1,1
Узор (v) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки	Немає	-0,8
Великі петлі (L) на III міжпальцевій подушечці правої руки	Є	-3,6
Узор (id) на IV міжпальцевій подушечці правої руки	Є	-4,5
Узор (v) на IV міжпальцевій подушечці правої руки	Немає	-1,1
TRC на лівій руці	>85	+10,2
TRC на правій руці	>85	+3,8
Дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на лівій руці	Є	+2,8
Дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на правій руці	Є	+3,3

Згідно з наведеною таблицею критеріїв прогнозування розвитку ЗСР хвора мала +18,4 балів, що дало змогу зробити висновок: в розвитку патології в даному конкретному випадку провідна роль належить генетичним чинникам, про що свідчить також наявність ЗСР в періоді пубертату у матері хворої та первинної аменореї у рідної сестри.

Клінічний приклад № 2. Історія хвороби № 177 пробанда Наталії З., 16 років 8 місяців. Діагноз: ЗСР центрального генезу II ступеня, первинна аменорея. Супутній діагноз: Синдром Елерса-Данлоса. Резидуальна енцефалопатія. Лікворна гіпертензія.

Госпіталізована у відділення гінекології зі скаргами на відставання в статевому розвитку, відсутність менструальної функції, головний біль.

З анамнезу життя. Перша дитина в сім'ї. Вік матері під час вагітності 20 років, батька - 20 років, обидва батьки здорові. Вагітність без ускладнень, пологи в термін. Вага при народженні 2,600 кг. На першому році життя дівчинка зростала і розвива-

лася згідно з віковими нормативами. В дитинстві перенесла вітряну віспу.

Об'єктивно: формула статевого розвитку А1 Р0 Ма2-3 Ме0. Зріст 166 см. Вага 48,5 кг. Результати ультразвукового дослідження органів малого таза: гіпоплазія матки і яєчників. За даними кольпоцитологічного дослідження - гіпоестрогенія. За даними лабораторних досліджень: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові в межах норми.

За даними родинного анамнезу: батько і мати здорові, величина рекурентного ризику становить 7,11.

За даними дерматогліфічного обстеження:

Осьовий трирадіус "t" на лівій та правій руках розташований проксимально. Загальний гребеневий рахунок на пальцях (TRC): ліва рука - 117, права рука - 108.

Узори на міжпальцевих подушечках: ліва рука - A^C , Th/I - A^R/C , L , II - 0, III - 0, IV - L , права рука - A^C , Th/I - A^R/C , L , II - 0, III - 0, IV - L .

Ознака	Градація	ПК
Величина рекурентного ризику > 10	Немає	-1,8
Узор (I) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки	Є	-5,6
Узор (v) на IV міжпальцевій подушечці лівої руки	Немає	-0,8
Великі петлі (L) на III міжпальцевій подушечці правої руки	Є	-3,6

Узор (id) на IV міжпальцевій подушечці правої руки	Немає	+1,1
Узор (v) на IV міжпальцевій подушечці правої руки	Немає	-1,1
TRC на лівій руці	>85	+10,2
TRC на правій руці	>85	+3,8
Дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на лівій руці	Немає	-4,0
Дистальне розташування осьового трирадіуса "t" на правій руці	Немає	-4,8

Хвора була віднесена до "групи ризику" щодо розвитку ЗСР (ДК = +8 7). Розвитку патології спри-

яла наявність супутньої екстрагенітальної патології і дефіцит маси тіла