



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45313 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 10/00
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ОСІБ ВИСОКОГО РИЗИКУ ЩОДО ФОРМУВАННЯ ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У ХЛОПЧИКІВ

1

2

(21) u200903050

(22) 31.03.2009

(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) БАГАЦЬКА НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА, ПЛЕХОВА
ОЛЕНА ІГОРІВНА, ГЛОТКА ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА,
ДЕМЕНКОВА ІННА ГЕНАДІЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОХОРО-
НИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ АМН УКРАЇ-
НИ"

(57) Спосіб визначення осіб високого ризику щодо
формування гіпоталамічного синдрому пубертат-
ного періоду у хлопчиків шляхом проведення гене-

тичного дослідження, який **відрізняється** тим, що
у хлопчиків спочатку проводять визначення анти-
генного складу системи HLA, а потім вивчають
дерматогліфічні відбитки пальців і долоні, і у випа-
дку наявності у крові хлопчиків антигенів A11, A24,
A25, B16 або їх сполучень, та візерунків C/B на
пальцях, 1 на III міжпальцевій подушечці долоні,
ребеневої ширини "а" (<15), закінчення головної
долонної лінії В у 5' полі, ребеневого рахунку "cd"
(<30), візерунка A^R на тенарі обох рук, визначають
осіб високого ризику щодо виникнення гіпоталамі-
чного синдрому пубертатного періоду.

Корисна модель відноситься до медицини, а
саме до ендокринології, і може бути використана
для визначення осіб високого ризику щодо форму-
вання гіпоталамічного синдрому пубертатного пе-
ріоду у хлопчиків.

Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду
(ГСПП) - поліетіологічне захворювання осіб підліт-
кового віку, яке пов'язане із дисфункцією гіпотала-
муса і формуванням гормонально-метаболічних
порушень.

Захворювання в підлітковому віці супроводжу-
ється порушеннями функції майже всіх ендокрин-
них залоз, змінами чутливості тканин до гормона-
льного впливу, відхиленнями в ліпідному,
вуглеводному, білковому обміні, які впливають
на якість життя підлітків, їх працездатність, рівень
соціальної адаптованості, а при прогресуванні
можуть призвести до формування гіпертонічної
хвороби, атеросклерозу, цукрового діабету 2, типу.
Передбачається, що ГСПП у хлопців є можливим
предиктором метаболічного Х - синдрому у дорос-
лих, погіршення репродуктивного здоров'я. Тому
раннє виявлення таких підлітків та проведення їм
своєчасної адекватної терапії є важливою медико-
соціальною задачею.

Відомий спосіб діагностики гіпоталамічного
синдрому на підставі визначення клінічних ознак:
підвищеного апетиту, надмірної ваги, підвищеного
артеріального тиску, головного болю (Аналог: Діа-

гностика та лікування гіпоталамічного синдрому у
пубертатному періоді: метод, рек. / уклад: П. М.
Ляшук, Н. І. Станкова. - Чернівці, 1995. - 16с.).

Але ці клінічні прояви характерні і для інших
ендокринних хвороб.

Відомий спосіб діагностики метаболічного си-
ндрому на підставі визначення спадкової обтяже-
ності до розвитку хвороби, цукрового діабету 2
типу, артеріальної гіпертензії та атеросклерозу;
аналізу харчування та фізичної активності; харак-
теру, ступеня та тривалості чинників, пов'язаних із
формуванням метаболічного синдрому; антропо-
метричних вимірів; стану опорно-рухового апарату;
серцево-судинної системи; вуглеводного, ліпід-
ного та інших видів обміну; показників
тромбогенних розладів гемостазу; функціональних
проб печінки; психологічної діагностики; комплекс-
ної самооцінки стану (Аналог: Томашевська О. Я.
Метаболічний синдром: підходи до діагностики,
лікування та реабілітації / О. Я. Томашевська, Є. І.
Дзісь // Журн. АМН України. - 2006. - Т. 12. - №2. -
С. 282-295).

Недоліком цього способу є те, що він дозволяє
діагностувати хворобу, коли захворювання про-
гресує і перебіг хвороби є несприятливим, і вже
супроводжується важкими клінічними проявами.

Найбільш близьким за технічною суттю до ко-
рисної моделі, що заявляється, є спосіб прогнозу-
вання ГСПП у хлопців шляхом імуногенетичного

U
(13)
45313
(11)
UA
(19)

визначення антигенів системи HLA 1 класу у плазмі крові пробанда (Прототип: Пат. 37005, UA, A61B 10/00 G01N 33/48. Спосіб прогнозування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців / заявник і патентовласник ДУ «ІОЗДП АМНУ»; заяв. 17.06.2008 ; опубл. 10.11.2008).

Але в деяких випадках ефективність цього способу виявляється недостатньою і прогноз невизначеним.

Тому задачею запропонованого способу є створення такого способу виявлення осіб з ризиком виникнення гіпоталамічного синдрому, при якому за допомогою генетичного дослідження за короткий час зі значною вірогідністю можна визначити осіб високого ризику щодо можливого формування хвороби та одержати індивідуальний прогноз виникнення захворювання.

Дана задача може бути вирішена шляхом додаткового проведення дерматогліфічного дослідження.

Перспективність використання комплексних генетичних методів дослідження зумовлена тим, що як імунотипові, так і дерматогліфічні ознаки можуть використовуватися незалежно від віку людини до появи перших клінічних проявів хвороби, вони є незмінними протягом усього життя людини. Імунотипові маркери схильності, а саме антигени HLA, відповідають за терміни виникнення, характер перебігу та наслідки патологічного процесу. Вони є стабільною успадкованою ознакою, яка унаслідковується за кодомінантним типом, і певні антигени можуть бути не тільки маркерами схильності, але й протекторами формування будь-якого захворювання.

Дерматогліфічні відбитки 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.

Спосіб прогнозування, що заявляється, відрізняється від прототипу тим, що пропонується використання комплексного генетичного дослідження, яке проводиться з метою визначення особливостей дерматогліфічного статусу та певних антигенів гістосумісності, асоційованих саме з цією патологією.

Суть способу полягає в тому, що у хлопчиків із групи ризику вивчають дерматогліфічні відбитки та оцінюють закінчення головних долонних ліній у певних полях, значення гребеневого рахунку на долоні, наявність візерунку на пальцях та долоні, які відрізняються від аналогічних у здорових однолітків і мають прогностичну значущість та інформативність. Потім у хлопчиків з високим ризиком виникнення хвороби проводять забір крові із ліктьової вени у кількості 5,0мл і здійснюють двоетапний вплив на лімфоцити периферичної крові імунної сироватки, яка вміщує антитіла відомої специфічності і стандартного кролячого компліме-

нту. Лімфоцити, які несуть певний HLA - антиген, розпізнаються сироваткою, що є причиною лізису, яка уловлюється за проникненням у клітину прижиттєвого барвника. Процентне співвідношення між лізованих і живих лейкоцитів є критерієм визначення певного HLA - антигену, пов'язаного із формуванням ГСПП у хлопчиків.

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. Для отримання відбитків долоні використовують такі матеріали: квадратний лист дзеркала розміром 25×25 см, резиновий типографський валик, типографський чорний барвник, скляна паличка, папір, вазелінове масло. Барвник розводять вазеліновим маслом до консистенції рідкої сметани. Скляною паличкою барвник наносять на дзеркало у декількох місцях і резиновим типографським валиком рівномірно розкатують по всій поверхні дзеркала. Обережним рухом барвник цим же валиком наносять на долоні та пальці. Нігтеві фаланги пальців повинні бути покриті барвником з долонної поверхні та з боків до нігтьових пластинок. Долоню кладуть на дзеркало, а потім валиком рівномірно розкатують барвник по всій поверхні долоні і пальців.

Лист паперу накладають на м'яку поверхню (фланель) і швидким рухом долоню опускають на папір, обережно надавлюючи спочатку на середину тильної поверхні кисті, а потім пальців, досягають тісного контакту долоні з папером. Потім пропонують пацієнту швидко підняти пальці і, утримуючи їх рукою, отримати чіткі відбитки долоні. Додатково роблять відбиток одного пальця.

У випадку наявності в крові хлопчиків антигенів A11, A24, A25, B16 або їх сполучень, та візерунків C/B на пальцях лівої або правої руки, візерунка 1 на III міжпальцевій подушечці лівої руки, зменшення гребеневої ширини «а» (<15) на долонях лівої та правої руки, закінчення головної долонної лінії A у 5' полі лівої або правої руки, зменшення гребеневого рахунку «cd» (<30) на долоні лівої та правої руки, наявності візерунка A^R на теглярній правій руці прогнозують можливість виникнення гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (табл. 1).

Для виділення критеріїв прогнозу в формуванні досліджуваної патології використовують методику послідовної (секвенційної) процедури Вальда з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака, що дозволило кількісно виразити отримані відмінності та оцінити міру їх прогностичної значущості. Згідно з таблицею порогових сум прогностичних коефіцієнтів (ПК), прогностичний поріг визначається сумою балів ПК=±13. На основі отриманих даних складають таблицю прогнозування формування ГСПП, в якій ознаки розташовано в порядку інформативності.

Таблиця 1

Критерії прогнозування формування ГСПП у хлопців (бали)

| Ознака | Градація | ПК | Інформативність (Інф.) |
|--|---------------------|------------------|------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Візерунок С/В на пальцях ЛР або ПР | є немає | +1 -13 | 5,8 |
| Візерунок 1 на III між пальцевій подушечці ЛР | є немає | +11 -0,7 | 1,0 |
| Антиген А25 | є немає | +9 -0,8 | 0,8 |
| Гребенева ширина «а» на долоні ЛР | <15 16-18 >18 | +4 -1 -7 | 0,8 |
| Гребенева ширина «а» на долоні ПР | <15 16-18 >18 | +4 -2 -7 | 0,8 |
| Антиген А24 | є немає | +12 -0,6 | 0,7 |
| Антиген А2 | є немає | -3 +1,6 | 0,6 |
| Закінчення головної долонної лінії А у 5 полі ЛР | є немає | +10 -0,5 | 0,6 |
| Закінчення головної долонної лінії А у 5 полі ПР | є немає | +7 -0,8 | 0,6 |
| Антиген В16 | є немає | +4 -1 | 0,5 |
| Гребеневий рахунок «cd» на долоні ЛР | <30 31-35 >35 | +2 +0,7 -3 | 0,5 |
| Гребеневий рахунок «cd» на долоні ПР | <30 31-35 >35 | +2 +1 -3 | 0,4 |
| Антиген А9 | є немає | -6 +0,7 | 0,4 |
| Візерунок А ^R на тенарі ПР | є немає | +0,8 -4,5 | 0,4 |
| Гаплотип А11В16 | є немає | +11 -0,3 | 0,4 |
| Гаплотип А25В16 | є немає | +11 -0,3 | 0,4 |
| Антиген А11 | є немає | +3 -0,8 | 0,3 |
| Візерунок А ^u /L ^u гіпотенарі ЛР | є немає | +9 -0,3 | 0,3 |

При прогнозуванні захворювання у дитини проводиться підсумовування ПК до досягнення певного порогу. При наборі +/- або -/- порогової суми коефіцієнтів діагноз вважається достовірним. Якщо не досягнуто жодне з порогових значень, рішення вважається невизначеним, що вимагає проведення подальших досліджень.

Ефективність способу: у 62,22% хлопчиків діагностується належність до групи ризику щодо формування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду.

Запропонований спосіб визначення осіб, у котрих може сформуватися хвороба, дозволяє від-

нести обстежених пробандів до групи ризику формування ГСПП, 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.

Клінічний приклад 1. Хворий Євген Ш., 15 років (історія хвороби №2146) надійшов до відділення ендокринології зі скаргами на головний біль, болі у животі, у м'язах литки ноги, підвищений апетит, ожиріння.

Діагноз: гіпоталамічний синдром пубертатного

періоду.

Із анамнезу життя: хлопчик народився від пізньої вагітності яка перебігала фізіологічно, без ускладнень, з вагою 2600г, довжиною тіла - 50см.

Пологи у матері проводилися шляхом кесарева розтину. Хлопчик народився в асфіксії з кефалогематомою.

До 3-х місяців знаходився на грудному вигодуванні, після - на штучному. До року психомоторний розвиток хлопчика відповідав віковим термінам. З 8-річного віку став набирати вагу.

Перенесені захворювання: вітряна віспа, королева рожева висипка, часті гострі вірусні інфекції, рецидивуючий бронхіт.

Об'єктивно: на момент обстеження хлопчика стан здоров'я задовільний, вага - 54,2кг, зріст - 150см.

Хлопчик середнього росту, правильного типу статури, надлишкової маси тіла; розподіл підшкірно-жирового шару - у області живота. На стегнах - ярко рожеві стрії.

Вторинні статеві ознаки відсутні. Формула статевого розвитку: $A_0P_3F_0G_0$.

При обстеженні діагностовано гіперплазію щитоподібної залози II ст., дискінезію жовчовивідних шляхів, панкреатопатію.

Клінічні аналізи крові та сечі - у нормі.

Біохімічний аналіз крові: білірубін - 18,7мкмоль/л; холестерин - 5,0ммоль/л; β -ліпопротеїди - 10,6г/л; холестерин ЛПВЩ - 1,23ммоль/л; тригліцериди - 2,09ммоль/л.

УЗД щитоподібної залози - гіперплазія щитоподібної залози 1ст., загальний об'єм щитоподібної залози - 8,57см³.

За даними родоводу: у матері пробанда протягом 12 років не наступала вагітність, діагностувалося первинне безпліддя. Мати знаходилася під спостереженням з приводу гіпоталамічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, артеріальної гіпертензії, хронічного панкреатиту, холециститу, ожиріння.

У батька пробанда - ожиріння, артеріальна гіпертензія. У рідної бабусі з боку матері - ожиріння, цукровий діабет 2 типу, у бабусі з боку батька - ожиріння, гіпертонічна хвороба. Тобто, пробанд має спадкову обтяженість щодо гіпоталамічного синдрому по материнській лінії та ожиріння, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу - по обох лініях одночасно.

Дані імуногенетичного і дерматогліфічного обстеження: наявність візерунка (C/B) на пальцях лівої або правої руки (ПК=+1; Інф.=5,8), візерунка (1) на III міжпальцевій подушечці лівої руки (ПК=+11; Інф.=1,0), наявність у фенотипі хворого антигену A11 (ПК=+3; Інф.=0,3); зменшення гребеневої ширини «а» (<15) на долоні лівої та правої руки (ПК=+4; Інф.=0,8), зниження гребеневого рахунку «cd» (<30) на долоні лівої (ПК=+2; Інф.=0,5) та правої (ПК=+2; Інф.=0,4) руки; візерунка A^R на тенарі правої руки (ПК=+0,8; Інф.=0,4), відсутність антигенів A2 (ПК=+1,6; Інф.=0,6) і A9 (ПК=+0,7; Інф.=0,4) (табл. 2).

Таблиця 2

Прогностичні ознаки ГСПП у хворого Євгена Ш., 15 років

| Ознака | Градація | ПК |
|--|----------|-------|
| Складний візерунок (C/B) на пальцях обох рук | є | +1 |
| Петля (1) на III міжпальцевій подушечці ЛР | немає | +11 |
| Гребенева ширина «а» на долоні ЛР | <15 | +4 |
| Гребенева ширина «а» на долоні ПР | <15 | +4 |
| Антиген A2 | немає | +1,6 |
| Гребеневий рахунок «cd» на долоні ЛР | <30 | +2 |
| Гребеневий рахунок «cd» на долоні ПР | <30 | +2 |
| Антиген A9 | немає | +0,7 |
| Візерунок A ^R на тенарі ПР | є | +0,8 |
| Антиген A11 | є | +3 |
| Сума | ПК | +30,1 |

Сума прогностичних коефіцієнтів (ПК) дорівнює +30,1 бали, що дозволяє прогнозувати у хлопця гіпоталамічний синдром.

Клінічний діагноз: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, ожиріння I ступеня. Дискінезія жовчовивідних протоків. Панкреатопатія.

Клінічний приклад 2. Хворий Ігор Г., 16 років (історія хвороби №126) надійшов у відділення ендокринології зі скаргами на надлишкову вагу, підвищений апетит.

Діагноз: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду.

Із анамнезу життя: хлопчик народився від першої фізіологічної вагітності. Маса тіла при народженні - 2400г, довжина тіла - 50см. Пологи -

передчасні (37 тижнів), ускладнені, слабкість половової діяльності.

Хлопчик знаходився на грудному вигодуванні. До року психомоторний розвиток хлопчика відповідав віковим термінам.

Перенесені захворювання: інфекційних хвороб - немає, в 9 місяців - діатез, часті гострі респіраторні інфекції; операцій, травм - не було.

Об'єктивно: на момент обстеження стан здоров'я хлопчика задовільний, вага - 83кг., зріст - 175,5см. Ожиріння I ступеня, гіноїдного типу. Об'єм талії - 88см., об'єм тегон - 101см. Шкіра нормальної вогкості, висип на обличчі, груді. Стрії - червоні, поодинокі на шкірі плечового поясу. Артеріальний тиск - 125/90мм рт. ст.

Дані генітометричного обстеження: довжина статевого члена - 6см, окружність яєчок - 11/13см. Формула статевого дозрівання - $A_2P_{3.4}F_0G_3$.

Щитоподібна залоза при пальпації - збільшення I ступеня, дифузна, щільної консистенції.

При лабораторному обстеженні: клінічний аналіз крові - в нормі, клінічний аналіз сечі - в нормі.

Гормональні дослідження: ЛГ у крові 3,50мМО/мл, ФСГ - 9,60мМО/мл, загальний білірубін - 14,3ммоль/л, холестерин - 3,6ммоль/л, β -ліпопротеїди - 7,5г/л, АСТ - 17О/л, АЛТ - 21О/л, ЛПВЩ - 0,97; тригліцериди - 0,52ммоль/мл.

УЗД щитоподібної залози - ехоструктура неоднорідна за рахунок гіперехогенних включень, малих гіпоехогенних тіней, ехогенність знижена, загальний об'єм - 11,95см³. Дифузна патологія щитоподібної залози.

За даними клініко-генеалогічного аналізу: у

матері пробанда - гіпертонічна хвороба; у батька - ожиріння, тобто у пробанда є обтяжена спадковість щодо гіпертонічної хвороби та ожиріння як з боку матері, так і батька (I ступінь спорідненості).

Результати імуногенетичного і дерматогліфічного обстеження: наявність візерунка (С/В) на пальцях обох рук (ПК=+1; Інф.=5,8), зменшення гребеневої ширини «а» на долоні ПР <15 (ПК=+4; Інф.=0,8), наявність у фенотипі пробанда антигенів А11 (ПК=+3; Інф.=0,3) та А24 (ПК=+12; Інф.=0,7), закінчення головної долонної лінії А у 5' полі правої руки (ПК=+7; Інф.=0,6), величина гребеневого рахунку «cd» (31-35) на долоні правої руки (ПК=+1; Інф.=0,4), відсутність антигенів А2 (ПК=+1,6; Інф.=0,6) та А9 (ПК=+0,7; Інф.=0,4), наявність візерунку (A^R) на тенарі правої руки (ПК=+0,8; Інф.=0,4) (табл. 3).

Таблиця 3

Прогностичні ознаки ГСПП у хворого Ігоря Г., 16 років

| Ознака | Градація | ПК |
|---|----------|-------|
| Складний візерунок (С/В) на пальцях обох рук | є | +1 |
| Гребенева ширина «а» на долоні ПР | <15 | +4 |
| Антиген А24 | є | +12 |
| Антиген А2 | немає | +1,6 |
| Закінчення головної долонної лінії А у 5' полі ПР | є | +7 |
| Гребеневий рахунок «cd» на долоні ПР | 31-35 | +0,7 |
| Антиген А9 | немає | +0,7 |
| Візерунок A ^R на тенарі ПР | є | +0,8 |
| Антиген А11 | є | +3 |
| Сума | ПК | +30,8 |

Отже, згідно з даними таблиці прогнозування виникнення ГСПП, значення прогностичних коефіцієнтів (ПК) дорівнює +30,8 бали, що дозволяє прогнозувати у хлопця гіпоталамічний синдром

пубертатного періоду.

Клінічний діагноз: Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Дифузний нетоксичний зоб I ступеня. Затримка темпів статевого розвитку.