



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **30616** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 9/20**  
**A61K 31/195 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ У ХЛОПЦІВ**

1

2

(21) u200706626

(22) 13.06.2007

(24) 11.03.2008

(72) ПЛЕХОВА ОЛЕНА ІГОРІВНА, UA, ТУРЧИНА  
СВІТЛАНА ІГОРІВНА, UA, ХИЖНЯК ОКСАНА  
ОЛЕГІВНА, UA

(73) ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА  
ПІДЛІТКІВ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ,  
UA

(56)

(57) Спосіб лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців шляхом використання лікарських препаратів, який відрізняється тим, що хворим, у яких рівень добової екскреції мелатоніну нижче сезонної вікової норми, призначають метонін за схемою: 3-4 рази на день перед їжею для дітей до 1 року - 0,1 г, до 2-х років - 0,2 г, від 3-х до 4-х років - 0,25 г, від 5-ти до 6-ти років - 0,3 г, від 7-ми років - 0,5 г, курс лікування 10-30 діб.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ендокринології, і може бути використаний для лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду.

Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП) - захворювання, поширене серед підлітків чоловічої статі. Найбільш характерними клінічними його проявами є ожиріння, артеріальна гіпертензія, трофічні порушення шкіри, а також метаболічні розлади. Пізніше з'являється високий ризик розвитку інсулінозалежного цукрового діабету, захворювань серцево-судинної системи.

Відомий спосіб лікування ГСПП шляхом вживання цукрознижуючих препаратів та застосування антигіпертензивної терапії [Аналог: Каюшева И.В. Лечение, профилактика и прогноз гипоталамического синдрома. - Перм, 1986. - 19с.].

Пропонується терапія ГСПП, яка спрямована проти ожиріння [Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде // Медицина и здравоохранение. Обзор. - Москва, 1991. - 66с.].

Але кожен із цих способів є ефективним для лікування окремих порушень вуглеводного і жирового обміну.

Найбільш близьким за технічною суттю винаходу, що заявляється, є спосіб лікування ГСПП, як багатокомпонентного симптомокомплексу, за допомогою комплексного вживання антигіпертензивних, гіполіпідемічних та цукрознижуючих лікарських препаратів [Прототип: Бондар П.М. Метаболічний синдром // Лікування та діагностика. - 2001. - № 4. - С.24-28].

Недоліком цього способу є навантаження на організм лікарськими препаратами, що дуже небезпечно в молодому віці.

Тому задачею корисної моделі, що заявляється, є створення такого способу лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду, при якому вживання одного лікарського препарату могло б привести до значного ефекту.

Відомо, що зниження продукції мелатоніну у хлопців-підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду є значущим фактором у формуванні дисліпопротеїдемії, що сприяє розвитку патології серцево-судинної системи в майбутньому. Це й було підставою пошуку методів, які б дозволили коригування вмісту мелатоніну з урахуванням вікових і сезонних нормативів. Найбільш прийнятним способом корекції рівня мелатоніну у дітей та підлітків є використання лікарських препаратів, котрі регулюють мелатонінпродукуючу активність у пацієнтів.

З цього приводу дана задача може бути вирішена шляхом використання лікарського препарату метоніну при лікуванні гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду.

Метонін безпосередньо бере участь в біосинтезі мелатоніна, який є не тільки джерелом металічних груп в реакції О-метилування, але й стимулюючи активність N-аделатциклази, що необхідно для перетворення серотоніну в N-ацетилсеротонін, який є попередником мелатоніна.

(13) **U**

(11) **30616**

(19) **UA**

Спосіб здійснюють таким чином: хлопчикам-підліткам (13-16 років), у яких рівень добової екскреції мелатоніна був нижче сезонної вікової норми, призначають лікарський препарат метіонін, який відноситься до класу незамінних амінокислот за схемою: 3-4 рази на день для дітей до 1 року - 0,1гр., до 2-х років - 0,2гр., від 3-х до 4-х років - 0,25гр., від 5-ти до 6-ти років - 0,3гр., від 7-ми років - по 0,5гр. Приймають перед їжею за півгодини, курс лікування: 10-30 діб, дітям - в таблетках, а також у суміші з сиропом, киселем і т.д.

Метіонін призначають для лікування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки, а також при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті. Метіонін призначають для лікування дистрофії, атеросклерозу, для підвищення рівня фосфоліпідів. Даних про використання метіоніну з метою регуляції мелатонінпродукуючої активності у дітей та підлітків у науковій літературі не виявлено.

#### Приклад 1

Хворий К., 15 років (історія хвороби №11587), був госпіталізований в ендокринологічне відділення.

При надходженні в клініку пред'являв скарги на надлишкову вагу, періодичні головні болі, кардіалгії колючого характеру.

Підвищення АТ до 140/90мм.рт.ст.

Із анамнезу хвороби: виражена прибавка ваги з 12 років, коли з'явилися яскраво-рожеві смуги розтягнення, головні болі. У ендокринолога раніше не спостерігався, знаходився на дистансерному обліку у невропатолога з приводу резидуальної енцефалопатії, лікворогіпертензивного синдрому.

Із анамнезу життя: дитина від нормальної вагітності, нормальних фізіологічних положів (вага при народженні 3300г., довжина тіла - 52см.). в анамнезі часті ангіни. Спадковість обтяжена щодо цукрового діабету, тип II (по лінії матері), ожиріння і гіпертонічної хвороби (по лінії матері і батька).

Об'єктивно: підліток високого зросту, підвищеного харчування. Підшкірно жировий шар розподілений за абдомінальним типом (зріст 176см., вага 84кг., ОТ - 109см., ОБ - 103см., ОТ/ОБ=1,05, ІМТ - 29). Шкірні покриви з багаточисельними поліморфними смугами розтягнення на стегнах, сідницях, бокових поверхнях живота. Щитовидна залоза дифузна, не збільшена.

Тони серця ритмічні, приглушені. На основі серця вислуховується систолічний шум. Границі серця - в межах вікової норми. АТ до 140/90мм.рт.ст. при аускультатії в легенях вислуховується везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Паренхіматозні органи не збільшені. Статевий розвиток відповідає паспортному віку. F<sub>2</sub>A<sub>3</sub>P<sub>4</sub>G<sub>5</sub>, testis - 15sm, penis - 7sm. ІМ (індекс маскулінізації) - 8,0.

За результатами лабораторних досліджень:

Кл. аналіз крові: Hb - 142г/л, ер -  $4,8 \times 10^{12}$ /л, цп - 0,90, тромбоцити -  $191 \times 10^9$ /л, Le -  $6,15 \times 10^9$ /л, е - 5%, п - 4%, сс - 65%, л - 21%, м - 7%, ЩОЕ - 2мм/г.

Кл. Аналіз сечі: питома вага - 1022, рН - 4,5, колір - жовтий, цукру і ацетону немає, білок не знайдено, лейкоцитів - 0 - 1 в п/зр, клітини

плаского епітелію - помірна кількість, перехідного - 0 - 1 в п/зр.

Глікемічний профіль:

4,5 - 3,6 - 3,5 - 4,5ммоль/л.

Рівень гормонів в сироватці крові: СТГ - 31,7нг/мл, ПРЛ - 1,9нг/мл, ЛГ - 0,7мМЕ/мл, ФСГ - 3,2мМЕ/мл, ТТГ - 6,2мМЕ/мл, Т3 - 2,4нмоль/л, Т4 - 112нмоль/мл, Тс - 19,9нмоль/л, Е2 - 0,2нмоль/л, Тс/Е2 - 49,5, кортизол - 580нмоль/л, лептин - 51,7нг/мл.

Ліпідний спектр крові: загальний холестерин - 6,2ммоль/л, (3,8±0,15ммоль/л), ХС ЛПВП - 0,91ммоль/л (1,32±0,05ммоль/л), тригліцериди - 2,0ммоль/л (0,73±0,08ммоль/л). Індекс атерогенності - 3,1 (1,98±0,14).

Добова екскреція мелатоніну: 8 - 20г (день) - 19,7нмоль/доб.,

20 - 8г (ніч) - 11,3нмоль/доб. - 31,0нмоль/доб., що нижче сезонної вікової норми (86,7±12,5).

ЕКГ: ЧСС - 75/хв. Ритм синусовий. Вертикальна позиція серця за Вільсоном. Ознаки помірного порушення процесів реполяризації міокарду.

РЕГ: Уповільнення кровотоку вертебробазиллярної системи. Асиметрія кровонаповнення головного мозку (s>d). ЕЕГ: На фоновій ЕЕГ α-ритм зниженої амплітуди, перемежований з n/a β-ритмом. Реакція на світло адекватна. Зональні розходження згладжені. Дані ЕЕГ можуть вказувати на помірні дифузні зміни активності головного мозку. ЕхоЕС: М-ЕХО не зміщено. Ширина 3-го шлуночка дорівнює 5мм.

Оглянутий: окулістом, отоларингологом, педіатром, психоневрологом, генетиком, фізіотерапевтом.

На основі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторно-інструментального обстеження поставлений діагноз: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, типова форма. Нейроендокринне ожиріння ІІст. Симптом артеріальної гіпертензії. Функціональна (метаболічна) кардіопатія. Ангіопатія сітківки. Лікворна гіпертензія.

З метою оптимізації мелатонінпродукуючої активності був використаний препарат, який містить амінокислоту метіонін, що є джерелом метильних груп в реакції О-метилування і стимулює активність серотонін- N-ацетилтрансферази, що забезпечує перетворення серотоніну в N-ацетилсеротонін - попередник мелатоніну.

Препарат призначався на протязі 21 дня в віковій дозировці на фоні базової терапії. Контрольне обстеження після закінчення лікування: (Зріст - 176см., вага - 81кг., ОТ - 107см., ОБ - 101см., ОТ/ОБ - 1,03, ІМТ - 27, АТ - 120/75мм.рт.ст.).

Ліпідний спектр крові: загальний холестерин - 3,5ммоль/л, (3,8±0,15ммоль/л), ХС ЛПВП - 1,34ммоль/л (1,32±0,05ммоль/л), тригліцериди - 0,7ммоль/л (0,73±0,08ммоль/л). Індекс атерогенності - 1,61 (1,98±0,14).

Добова екскреція мелатоніну: 8 - 20г (день) - 45,9нмоль/доб.,

20 - 8г (ніч) - 23,1нмоль/доб. - 69,0нмоль/доб., що нижче сезонної вікової норми (86,7±12,5).

#### Приклад 2

Хворий С., 16 років (історія хвороби №1054), знаходився в ендокринологічному відділенні ІОЗДП. При надходженні в клініку пред'являв скарги на надлишкову вагу, періодичні головні болі, дзенькіт в вухах.

Підвищення АТ до 160/90мм.рт.ст.

Із анамнезу хвороби: виражена прибавка ваги з 7 років, підвищений апетит. Після перенесеного в віці 12 років ЗЧМТ появились скарги на головні болі, які супроводжувались нудотою, блювотою. У ендокринолога раніше не спостерігався. Знаходиться на диспансерному обліку у невропатолога з діагнозом: наслідки перенесеної ЗЧМТ, лікворогіпертензивний синдром (травматичного ґенезу).

Із анамнезу життя: Дитина від нормальної вагітності, термінових, нормальних фізіологічних пологів (вага при народженні 3500г., довжина тіла - 52см.). В анамнезі часті простудні захворювання, ангіни. Спадковість обтяжена щодо ожиріння і гіпертонічної хвороби (по лінії матері і батька).

Об'єктивно: підліток високого зросту, підвищеного харчування. Підшкірно-жировий шар розподілений за абдомінальним типом (зріст 177см., вага 111кг., ОТ - 113см., ОБ - 110см., ОТ/ОБ=1,03, ІМТ - 36,2). Шкірні покрови з багаточисельними поліморфними смугами розтягнення на стегнах, сідницях. Щитовидна залоза дифузна, не збільшена.

Тони серця ритмічні, приглушені. В проекції великих судів серця вислуховується систолічний шум. Границі серця - в межах вікової норми. АТ до 150/80мм.рт.ст. При аускультії в легенях вислуховується везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Паренхіматозні органи не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі. Статевий розвиток відповідає паспортному віку. F<sub>2</sub>A<sub>4</sub>P<sub>4</sub>G<sub>5</sub>, testis - 15sm, penis - 6sm.

ІМ (індекс маскулінізації) - 6,8.

За результатами обстеження:

Кл. аналіз крові: Hb - 144г/л, ер - 4,5×10<sup>12</sup>/л, цп - 0,91, тромбоцити - 198×10<sup>9</sup>/л, Le - 5,35×10<sup>9</sup>/л, е - 4%, п - 2%, сс - 56%, л - 31%, м - 6%, ЩОЕ - 4ммг/л.

Глікемічний профіль:

4,5 - 3,6 - 3,5 - 4,5ммоль/л.

Рівень гормонів в сироватці крові: СТГ - 20,1нг/мл, ПРЛ - 5,8нг/мл, ЛГ - 3,03МЕ/мл, ФСГ - 5,31МЕ/мл, ТТГ - 2,8МЕ/мл, Т3 - 2,1нмоль/л, Т4 - 146нмоль/мл, Тс - 12,5нмоль/л, Е2 - 0,2нмоль/л, Тс/Е2 - 125, кортизол - 412нмоль/л, лептин - 37,7нг/мл.

Ліпідний спектр крові: загальний холестерин - 5,3ммоль/л, (3,8±0,15ммоль/л), ХС ЛПВП - 1,09ммоль/л (1,32±0,05ммоль/л), тригліцериди - 0,47ммоль/л (0,73±0,08ммоль/л). Індекс атерогенності - 3,86 (1,98±0,14).

Добова екскреція мелатоніну: 8 - 20г (день) - 12,9нмоль/доб.,

20 - 8г (ніч) - 12,5нмоль/доб. - 25,4нмоль/доб., що нижче сезонної вікової норми (65,5±10,9).

Кл. аналіз сечі: питома вага - 1020, рН - 5,5, колір - жовтий, цукру і ацетону немає, білок не

знайдено, лейкоцитів - 0 - 1 в п/зр, клітини плоского епітелію - помірна кількість, перехідного - 0 - 1 в п/зр.

ЕКГ: ЧСС - 66/хв. Синусова аритмія. Вертикальна позиція серця по Вільсону. Признаки помірного порушення процесів реполяризації міокарду. ЕхоКС: 2 АХ в медіальному відділі лівого шлуночка. Помірна дилатація кореня аорти, лівого передсердя, порожнини правого шлуночка.

УЗД щитовидної залози: Ехоструктура однорідна. Кист, вузлів немає. Ехогенність в нормі. V пр. долі - 6,28см<sup>3</sup>, V лів. долі - 7,16см<sup>3</sup>, V загальн. - 13,44см<sup>3</sup>, (N - 10,91см<sup>3</sup>±3,48см<sup>3</sup>).

РЕГ: Венозний відтік утруднений, артеріальний тонус, периферичний опір підвищено. Судинний тонус нестійкий. Рівень кровонаповнення знижений. ЕхоЕС: М-ЕХО не зміщено. Ширина 3-го шлуночка дорівнює 5мм.

Оглянутий: окулістом, отоларингологом, педіатром, психоневрологом, генетиком, фізіотерапевтом.

На основі даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторно-інструментального обстеження поставлений діагноз: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, типова форма. Нейроендокринне ожиріння II ст. Лікворна гіпертензія (травматичного ґенезу). Диспластична кардіопатія. С-м артеріальної гіпертензії. Ангіопатія сітківки.

З метою оптимізації мелатонінпродукующою активністю використався препарат, який містив амінокислоту метіонін, яка є джерелом металічних груп в реакції О-метилування і стимулює активність серотонін-N-ацетилтрансферази, що забезпечує претворення серотоніну в N-ацетилсеротонін - попередник мелатоніну.

Препарат назначався на протязі 21 дня в віковій дозировці на фоні базової терапії.

Контрольне обстеження після закінчення лікування: (Зріст - 177см., вага - 108кг., ОТ - 110см., ОБ - 109см., ОТ/ОБ - 0,9 ІМТ - 34,2. АТ - 125/80мм.рт.ст.).

Ліпідний спектр крові: загальний холестерин - 2,9ммоль/л, (3,8±0,15ммоль/л), ХС ЛПВП - 1,03ммоль/л (1,32±0,05ммоль/л), тригліцериди - 0,47ммоль/л (0,73±0,08ммоль/л). Індекс атерогенності - 1,8 (1,98±0,14).

Добова екскреція мелатоніну: 8 - 20г (день) - 37,9нмоль/доб.,

20 - 8г (ніч) - 16,1нмоль/доб. - 54,0нмоль/доб. (контроль 65,5±10,9).

Хворі виписані з покращенням загального самопочуття, у них зменшилися головні болі, відмічено зменшення ваги тіла. Використання метіоніну в комплексній терапії підлітків з ГСПП забезпечує підвищення продукції мелатоніну, що корелює з позитивною динамікою в обміні ліпідів - зниженні рівня тригліцеридів і підвищенням змісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності у 37% хворих. При виході із стаціонару рекомендовано введення в дієту сиру, особливо в вечірній час, як продукту, який містить незамінну амінокислоту метіонін.