



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63324 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 33/53 (2006.01)  
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ БІОЛОГІЧНО НЕАКТИВНОГО ГОРМОНУ РОСТУ, ТИП КОВАРСЬКИ, І РЕЦЕПТОРНОЇ НЕЧУТЛИВОСТІ ДО ГОРМОНУ РОСТУ В ДІТЕЙ З НИЗЬКОРОСЛІСТЮ**

1

(21) u201101804  
(22) 16.02.2011  
(24) 10.10.2011  
(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.  
(72) СПРИНЧУК НАТАЛЯ АНДРІЇВНА, БОЛЬШОВА  
ОЛЕНА ВАСИЛІВНА  
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕНДОК-  
РИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІ-  
САРЕНКА НАМН УКРАЇНИ  
(57) Спосіб диференційної діагностики синдрому  
біологічно неактивного гормону росту (БНГР), тип  
Коварськи, і рецепторної нечутливості до гормону

2

росту (РНГР) в дітей з низькорослістю, що включає  
дослідження крові, який **відрізняється** тим, що  
пацієнту вводять підшкірно на ніч протягом 4-х  
днів генно-інженерний гормон росту та проводять  
визначення в крові рівнів інсуліноподібних факто-  
рів росту (ІФР-1) натще до першої ін'єкції та зранку  
наступного дня після вечірнього введення остан-  
ньої ін'єкції і, якщо рівень ІФР-1 підвищений у 2  
рази і більше, ставлять діагноз синдрому БНГР,  
тип Коварськи, при незміненому ІФР-1 - діагноз  
РНГР.

Корисна модель належить до медицини, а зо-  
крема дитячої ендокринології, і може використову-  
ватися для диференційної діагностики синдрому  
біологічно неактивного гормону росту (БНГР), тип  
Коварськи, і рецепторної нечутливості до гормону  
росту (РНГР) в дітей з низькорослістю.

Пацієнти з синдромом БНГР вперше були опи-  
сані в 1978 році польським лікарем Коварськи,  
тому дану патологію часто називають "синдром  
Коварськи", але молекулярна основа цього захво-  
рювання була розшифрована Y.Takahashi тільки в  
1996 році. З 1999 року патологія БНГР віднесена  
до дефіциту гормону росту визначеного похо-  
дження вродженої форми (KIGS Aetiology  
Classification List, Ranke MB, 1999).

Відомий спосіб діагностики БНГР, в основі яко-  
го лежить визначення соматотропної функції шля-  
хом проведення стимуляційних проб та визначен-  
ня базального рівня інсуліноподібного фактора  
росту-1 (ІФР-1). У пацієнтів з синдромом БНГР  
поряд з клінічними ознаками ізольованої сомато-  
тропної недостатності (низькорослість) мають місце  
нормальні або підвищені рівні імунореактивного  
гормону росту (ГР) у сироватці крові на тлі стиму-  
ляційних проб, але низькі рівні ІФР-1 (Дедов І.І.,  
Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная  
недостаточность. - М.: ИндексПринт, 1998. - 302с.).

Проте, даний спосіб є малоінформативним,  
оскільки подібні клінічні і лабораторні зміни відбу-  
ваються у хворих з РНГР, але за патогенезом і  
лікуванням вищевказана патологія і синдром  
БНГР, тип Коварськи, значно різняться.

За прототип взятий спосіб диференційної діаг-  
ностики синдрому БНГР і РНГР за допомогою ме-  
дико-генетичних досліджень крові, який полягає у  
визначенні мутацій в геномі гормону росту дитини  
(Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y. et al. Short stature  
caused by a mutant growth hormone with an  
antagonistic effect //Endocrine.J. - 1996. - 43, №1. -  
P.27-32).

Проте, цей метод складний у виконанні, доро-  
говартісний і, на сьогодні, не доступний більшості  
хворих.

В основу даної корисної моделі поставлено  
задачу удосконалення способу диференційної  
діагностики синдрому БНГР, тип Коварськи, і РНГР  
в дітей з низькорослістю шляхом проведення чо-  
тириденної проби на чутливість до гормону росту,  
що дозволить підвищити інформативність та дося-  
гти уточнення діагнозу і вчасно призначити ефек-  
тивне патогенетичне лікування низькорослості і,  
таким чином, підвищити психо-соціальну адапта-  
цію дітей та підлітків у суспільстві.

Поставлена задача досягається тим, що в  
способі, що включає дослідження крові, який відрі-

(13) U

(11) 63324

(19) UA

зняється тим, що пацієнту з низькорослістю вводять підшкірно на ніч протягом 4-х днів генно-інженерний гормон росту та проводять визначення в крові рівнів ІФР-1 натще до першої ін'єкції та зранку наступного дня після вечірнього введення останньої ін'єкції і, якщо рівень ІФР-1 підвищений у 2 рази і більше, ставлять діагноз синдрому БНГР, тип Коварськи, при незміненному ІФР-1 - діагноз РНГР.

Спосіб диференційної діагностики здійснюється наступним чином.

Хворому з низькорослістю вводиться генно-інженерний гормон росту - соматотропін у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг на добу, підшкірно, перед сном, протягом 4 днів. Проводиться визначення в крові рівнів ІФР-1 натще до першої ін'єкції гормону росту та зранку наступного дня після вечірнього введення останньої ін'єкції (на п'яту добу). Проба вважається позитивною, якщо рівень ІФР-1 підвищений у 2 рази і більше. За умов позитивної проби хворим ставиться діагноз синдрому БНГР, тип Коварськи, і призначається лікування гормоном росту. Якщо проба на чутливість до гормону росту негативна - діагностується РНГР і лікування соматотропним гормоном не проводиться, призначаються неспецифічні препарати ростостимулюючої терапії, такі як полівітаміни, повноцінне харчування і дозоване фізичне навантаження.

Дана проба є доступною для хворих, не шкідливою для їх здоров'я, може проводитись як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах.

#### Приклад 1

Хворий І. - 4 роки і 10 місяців. Звернулися батьки зі скаргами на відставання дитини в рості з перших років життя. За останній рік дитина виросла на 2 см. Раніше хлопчик не обстежувався, не лікувався. Анамнез життя: народився в термін від першої нормальної вагітності та пологів. Довжина при народженні - 49 см, маса тіла - 2700 г.

Об'єктивний огляд: Зріст - 91,2 см, маса тіла - 12,6 кг.

H-SDS = - 3.8 SD. Рентген - вік - 2,5 роки. IMT = 15,2 кг/м<sup>2</sup>.

Правильної пропорційної статури, нормально-го харчування. Шкіра нормальної вологості. Відзначено сидлоподібне перенісся, широко розставлені очі, гіпоплазія нижньої щелепи, відстовбурчені вуха. Психомоторний розвиток відповідає віку. Неврологічний статус не порушений. Кістково-м'язова система в нормі. З боку внутрішніх органів - без патологічних змін. Статевий розвиток - 1 стадія за Таннером.

Результати лабораторного та гормонального обстеження: загальний аналіз крові та сечі - без патологічних змін. Біохімічні показники - в межах референтних значень.

ТТГ - 2,14 мкМЕ/мл, Т4 своб. - 17,28 пмоль/л, кортизол - 315 нмоль/л, СТГ (фон) - 0,44 нг/мл, СТГ (клофелінова проба) - 12,56 нг/мл, адекватна реакція СТГ при викиді 10 нг/мл і більше. СТГ (нічний пік) - 7,9 нг/дл, ІФР-1 (соматомедину С) - 24,83 нг/мл, нормальні вікові показники від 49 нг/мл до 171 нг/мл.

На підставі результатів гормонального обстеження можна припустити, що у пацієнта синдром

БНГР, який необхідно диференціювати з синдромом РНГР.

З метою уточнення діагнозу проведена проба на чутливість до гормону росту. Пацієнту призначений на ніч ГР у дозі 0,4 мг на добу протягом 4-х днів.

Результати проби: ІФР-1 (1 день, ранок) - 21,15 нг/мл,

ІФР-1 (5 день, ранок) - 52,3 нг/мл.

У даній ситуації показник ІФР-1 збільшився більш ніж в 2 рази і знаходиться в межах референтних значень, тобто у дитини має місце синдром БНГР, тип Коварськи.

Діагноз. Гіпофізарний нанізм. Синдром біологічно неактивного гормону росту, тип Коварськи.

Пацієнту для лікування призначений гормон росту по 0,4 мг на добу, перед сном, щодня, довготривало, з корекцією дози і контролем антропометричних показників кожні 3 місяці. Річна надбавка зросту на лікуванні соматропіном становила 11,5 см.

#### Приклад 2

Хвора К. - 9 років і 2 місяці. Батьки звернулися зі скаргами на відставання дитини в рості з народження. Анамнез життя: дівчинка народилася від вагітності з токсикозом у першому триместрі та нормальних вчасних пологів. Довжина при народженні - 45 см, маса тіла - 2450 г.

Об'єктивний огляд: зріст - 114,3 см, маса тіла - 22,5 кг.

H-SDS = -3.1 SD. Рентген - вік - 6,0 років. IMT = 17,3 кг/м<sup>2</sup>.

Дитина правильної пропорційної статури, нормального харчування. Відзначено сидлоподібне перенісся, широко розставлені очі, гіпертелоризм, відстовбурчені низько посаджені вуха. Психомоторний розвиток не порушений. З боку внутрішніх органів - без патологічних змін. Статевий розвиток - 1 стадія за Таннером.

Результати лабораторного та гормонального обстеження: загальний аналіз крові та сечі - без патологічних змін. Біохімічні показники - в межах референтних значень.

ТТГ - 1,18 мкМЕ/мл, Т4 своб.-19,62 пмоль/л, кортизол - 296 нмоль/л,

СТГ (фон) - 9,67 нг/мл, СТГ (клофелінова проба) - 14,16 нг/мл, адекватна реакція СТГ при викиді 10 нг/мл і більше. СТГ (нічний пік) - 16,2 нг/дл, ІФР-1 (соматомедину С) - 42,17 нг/мл, нормальні вікові показники від 76 нг/мл до 499 нг/мл.

На підставі результатів гормонального обстеження можна припустити, що у пацієнта синдром БНГР, який необхідно диференціювати з синдромом РНГР.

З метою уточнення діагнозу проведена проба на чутливість до гормону росту. Пацієнту призначений на ніч ГР у дозі 0,7 мг на добу протягом 4-х днів.

Результати проби: ІФР-1 (1 день, ранок) - 38,24 нг/мл,

ІФР-1 (5 день, ранок) - 36,83 нг/мл.

У даній ситуації показник ІФР-1 не збільшився, тобто у пацієнта не має чутливості до гормону росту - у дитини РНГР.

Пацієнту для лікування призначені полівітаміни у віковій дозі протягом 1 місяця, дозоване фізичне навантаження (плавання, фізичні вправи на витягіння).

Спосіб апробовано у 24 хворих дітей з низькорослістю, яким необхідно було встановити діагноз

синдрому БНГР, тип Коварськи, чи РНГР, і у 21 дитини на підставі проби на чутливість до гормону росту було встановлено синдром БНГР, тип Коварськи, що свідчить про високу ефективність даного способу.