

УДК 616-007.213:616-074

Н.А. Спринчук^{1,2}, О.Я. Самсон^{1,2}, О.В. Большова¹

Роль тесту на генерацію інсуліноподібного фактору росту-1 у діагностиці та прогнозі лікування дітей зі збереженою соматотропною функцією

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.2(98):35-40; doi 10.15574/SP.2019.98.35

Мета: оцінити роль тесту на генерацію інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) до гормону росту (ГР) у диференціальній діагностиці та прогнозі патогенетичного лікування низькорослості зі збереженою соматотропною функцією.

Матеріали і методи. Групу обстежених склали 55 дітей віком від 5 до 16 років із низькорослістю зі збереженою соматотропною функцією. Визначали цільовий (ЦЗ) та прогнозований зріст (ПЗ). Проводили тест на генерацію ІФР-1 до ГР, який складався з двох етапів. Перший етап включав пробу на чутливість до ГР з розрахунку 0,033 мкг/кг/добу підшкірно протягом 4-х днів. За відсутності збільшення ІФР-1 у понад два рази через 7 днів пробу продовжували (другий етап): призначали ГР у дозі 0,05 мг/кг протягом 4-х днів з наступним визначенням ІФР-1.

Результати. При формуванні групи дослідження для проведення тесту на генерацію ІФР-1 до ГР включали дітей, у яких ПЗ був нижчим за ЦЗ. Серед 55 пацієнтів із низькорослістю було відібрано 23 хворих, у яких ІФР-1 знаходився нижче референтних значень і склав $106,25 \pm 13,8$ нг/мл, іншим було виставлено діагноз ідіопатичної низькорослості (ІН). При проведенні першого етапу тесту зростання вмісту ІФР-1 у два та більше разів відмічалось у 7 хворих (група I). Збільшення ІФР-1 від 1,5 до 2 разів зареєстровано в 11 хворих (група II). П'ятеро дітей (група III) мали найгірші показники, вміст ІФР-1 після проби був з незначним підйомом і залишився практично незмінним. Пацієнтам II та III груп провели другий етап тесту. Підвищення ІФР-1 у 1,5 та більше разів зареєстровано у 11 хворих. У трьох дітей рівень ІФР-1 на стимуляції мав підйом трохи більше ніж 1, у них відзначено дуже низьку чутливість до ГР. За результатами дослідження соматотропної функції та 2-етапного тесту на генерацію ІФР-1 до ГР у 43 із 55 дітей з низькорослістю без порушення функції СТГ був встановлений діагноз ІН з призначенням рГР у дозі 0,05 мг/кг на добу; синдром БНГР доведено у 7 хворих із застосуванням рГР у початковій дозі 0,035 мг/кг на добу; синдром РНГР визначений у 5 дітей, яким було рекомендовано лікування препаратами соматомедину. На основі тесту на генерацію ІФР-1 до ГР розроблено алгоритм диференціальної діагностики низькорослості за умов збереженої соматотропної функції.

Висновки. Проба на генерацію ІФР-1 є ефективним критерієм для диференціальної діагностики синдрому БНГР, РНГР та ІН. Дана проба є високопрогностичною для застосування різних доз препаратів рГР у хворих зі збереженою соматотропною функцією.

Ключові слова: діти, тест на генерацію, інсуліноподібний фактор росту-1, біологічно неактивний гормон росту, рецепторна нечутливість, ідіопатична низькорослість.

The role of insulin-like growth factor-1 generation test in diagnosis and prognosis of treatment for children with a preserved somatotrophic function

*N.A. Sprinchuk^{1,2}, O.Ya. Samson^{1,2}, O.V. Bolshova¹*¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Aim. To evaluate a role of the insulin-like growth factor-1 generation test for growth hormone in differential diagnosis and prognosis of pathogenetic treatment for the short stature with preserved somatotrophic function.

Materials and methods. The group of examination included 55 children with short stature and preserved somatotrophic function. The patients were aged between 5 and 16 years. Child's target growth (TG) and predicted growth (PG) were determined. The insulin-like growth factor-1 generation test for growth hormone consisting of two stages was conducted. Stage 1 included a sensitivity test for GH at a rate of 0.033 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{day}$, subcutaneously, for 4 days. In the absence of an increase in IGF-1 more than 2-fold, the trial was continued after 7 days (stage two): GH was administered at a dose of 0.05 mg / kg for 4 days, followed by the IGF-1 definition.

Results. Children with PG lower than TG were included into the groups for performing the insulin-like growth factor-1 generation test to growth hormone. Among 55 patients with short stature there were selected 23 patients with IGF-1 below the reference values, which amounted to 106.25 ± 13.8 ng / ml, while others were diagnosed with idiopathic short stature (ISS). During stage 1 of test, the growth of IGF-1 content in 2 or more times was noted in 7 patients (Group I). The increase in IGF-1 from 1.5 to 2 times was recorded in 11 patients (group II). The worst indices were observed in five children (Group III), the IGF-1 content after the test was slightly increased and remained practically unchanged. Stage 2 of test was performed in patients of groups II and III. Increased IGF-1 in 1.5 and more times was obtained in 11 patients. In three children, the level of IGF-1 on stimulation had a rise more than 1, they showed a very low sensitivity to GH. Thus, due to the study of somatotrophic function and the 2-stage IGF-1 generation test for growth hormone ISS was diagnosed in 43 of 55 children with the short stature without disorders of the STH function with the administration of rGH at a dose of 0.05 mg / kg / day, BIGH syndrome has been proved in 7 patients with rGH use in the initial dose of 0.035 mg / kg / day, RIGH syndrome was defined in 5 children who were recommended to treat with somatomedin drugs. On the basis of IGF-1 generation test for GH, an algorithm for differential diagnostics of the short stature under preserved somatotrophic function was developed.

Conclusions. Insulin-like growth factor-1 generation test is an effective criterion for differential diagnosis of biologically inactive growth hormone syndrome, receptor insensitivity to growth hormone and idiopathic short stature. This test is highly prognostic for the application of different doses of recombinant growth hormone in patients with preserved somatotrophic function.

Key words: children, generation test, insulin-like growth factor-1, biologically inactive growth hormone, receptor insensitivity, idiopathic short stature.

Роль теста на генерацию инсулиноподобного фактора роста-1 при диагностике и прогнозе лечения детей с сохраненной соматотропной функциейН.А. Спринчук^{1,2}, О.Я. Самсон^{1,2}, Е.В. Большова¹¹ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев²Национальна медичинська академія післядипломного освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Цель: оценить роль теста на генерацию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) к гормону роста (ГР) при дифференциальной диагностике и прогнозе патогенетического лечения низкорослости с сохраненной соматотропной функцией.

Материалы и методы. Группу обследованных составили 55 детей в возрасте от 5 до 16 лет с низкорослостью и сохраненной соматотропной функцией. Определяли целевой рост (ЦР) и прогнозируемый рост (ПР). Проводили тест на генерацию ИФР-1 к гормону роста (ГР), который состоял из двух этапов. Первый этап включал пробу на чувствительность к ГР из расчета 0,033 мкг/кг/сутки подкожно в течение 4-х дней. При отсутствии увеличения ИФР-1 более чем в два раза, через 7 дней пробу продолжали (второй этап): назначали ГР в дозе 0,05 мг/кг в течение 4-х дней с последующим определением ИФР-1.

Результаты. При формировании группы исследования для проведения теста на генерацию ИФР-1 к ГР включали детей, у которых ПР был ниже ЦР. Среди 55 пациентов с низкорослостью было отобрано 23 больных, у которых ИФР-1 находился ниже референтных значений и составил $106,25 \pm 13,8$ нг/мл, другим был выставлен диагноз идиопатической низкорослости (ИН). При проведении первого этапа теста рост содержания ИФР-1 в два и более раз отмечали у 7 больных (группа I). Увеличение ИФР-1 от 1,5 до 2 раз зафиксировано у 11 больных (группа II). Пятеро детей (группа III) имели худшие показатели, содержание ИФР-1 после пробы было с незначительным подъемом и оставалось практически неизменным. Пациентам II и III групп провели второй этап теста. Повышение ИФР-1 в 1,5 и более раз было зарегистрировано в 11 больных. У трех детей уровень ИФР-1 на стимуляции имел подъем чуть больше 1, у них отмечена очень низкая чувствительность к ГР. По результатам исследования соматотропной функции и двухэтапного теста на генерацию ИФР-1 к ГР у 43 из 55 детей с низкорослостью без нарушения функции СТГ был установлен диагноз ИН с назначением рГР в дозе 0,05 мг/кг в сутки, синдром БНГР доказан у 7 больных с применением рГР в начальной дозе 0,035 мг/кг/сутки, синдром РНГР определен у 5 детей, которым было рекомендовано лечение препаратами соматомедина. На основе теста на генерацию ИФР-1 к ГР разработан алгоритм дифференциальной диагностики низкорослости в условиях сохраненной соматотропной функции.

Выводы. Проба на генерацию ИФР-1 является эффективным критерием для дифференциальной диагностики синдрома БНГР, РНГР и ИН. Данная проба является высокопрогностической для применения различных доз препаратов рГР у больных с сохраненной соматотропной функцией.

Ключевые слова: дети, тест на генерацию, инсулиноподобный фактор роста-1, биологически неактивный гормон роста, рецепторная нечувствительность, идиопатическая низкорослость.

Вступ

Низкорослість зі збереженою соматотропною функцією гіпофіза донедавна асоціювалася з ідіопатичною низкорослістю (ІН). Обов'язковою умовою для діагностики цього стану є нормальний вміст соматотропного гормону (СТГ) у крові хворого, задовільний викид СТГ на тлі стимуляційних тестів при задовільному рівні інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) у плазмі, нормальні довжина та маса тіла при народженні [7]. Але такі самі та схожі на них клінічні і лабораторні критерії синдрому біологічно неактивного гормону росту (БНГР) та синдрому рецепторної нечутливості до гормону росту (РНГР) [10,12]. Донедавна пацієнтам із синдромом БНГР та синдромом РНГР помилково виставляли діагноз ІН.

За допомогою медико-генетичних досліджень диференціювати ці нозології нескладно, але це майже недоступно більшості пацієнтів внаслідок обмеженого застосування цих методик в Україні.

Відомо, що всі три патології, а саме синдром БНГР, синдром РНГР та ІН, мають різну чутливість до рекомбінантного гормону росту (рГР). З цього приводу ми вирішили використати тест на генерацию ИФР-1 до гормону роста (ГР), який вперше був запропонований для постановки діагнозу «Синдром резистент-

ності до гормону росту». Цей тест проводять, якщо викид ГР на стимуляцію вищий за 10 нг/мл. Тест полягає в оцінці відповіді ІФР-1 на екзогенний ГР, що вводиться [8,13]: при резистентності до ГР рівень ІФР-1 не змінюється або підвищується не вище ніж на 40 нг/мл від початкового. Найпоширенішими тестами вважаються 4-денні і 7-денні тести [5,6,11]. Проведення цих тестів дає можливість оцінити ступінь нечутливості до ГР (повна чи часткова) [4,9,15].

Теоретично тест на генерацию дозволяє відрізнити резистентність до ГР від БНГР. У першому випадку рівень ІФР-1 суттєво не змінюється, у другому — значно підвищується. Проте на практиці точних критеріїв інтерпретації результатів тесту не існує, що і слугувало підставою для проведення даного дослідження.

Мета дослідження: оцінити роль тесту на генерацию ИФР-1 до ГР у диференціальній діагностиці та прогнозі патогенетичного лікування низкорослості зі збереженою соматотропною функцією.

Матеріал і методи дослідження

Групу обстежених склали 55 дітей із низкорослістю зі збереженою соматотропною функцією. Вік хворих становив від 5 до 16 років.

Усі процедури, проведені в дослідженнях із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ з клінічної практики та положенням Гельсінської декларації 1964 року, з поправками. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Пацієнти та їхні батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на всі необхідні діагностичні процедури та лікування.

У план обов'язкового обстеження хворого входив загальний огляд, вимірювання росту, вимірювання маси тіла (МТ) та визначення індексу маси тіла (ІМТ), стандартного відхилення (Standart Deviation, SD) для росту [2], швидкості росту (ШР). Для дослідження впливу існуючої затримки росту хворого на кінцевий зріст (КЗ) проводили розрахунки цільового (ЦЗ) та прогнозованого зросту (ПЗ). Цільовий зріст розраховували за формулами:

— для хлопчиків: $(\text{ріст батька} + \text{ріст матері} + 13)/2$ (см);

— для дівчаток: $(\text{ріст батька} + \text{ріст матері} - 13)/2$ (см).

Прогнозований зріст визначався за формулою В. Блунка (1981) з використанням таблиць, де враховувався реальний зріст та кістковий вік (КВ) пацієнта на момент його обстеження [1]. Кістковий вік хворих визначався з використанням атласу W.W. Greulich та S. P. Pyle (1993).

Для вивчення соматотропної, тиреотропної та адренкортикотропної функцій досліджували рівні СТГ, ІФР-1, тиреотропного гормону, тироксину вільного, трийодтироніну вільного та кортизолу крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів IRMA (Immunotech, Чехія).

Тест на генерацію до ГР складався з двох етапів. На першому етапі тест включає пробу на чутливість до ГР: під час тесту призначали препарати рГР у дозі 0,033 мкг/кг підшкірно один раз на добу протягом чотирьох днів. За відсутності збільшення ІФР-1 у понад два рази через сім днів пробу продовжували (другий етап): призначали рГР у дозі 0,05 мг/кг протягом чотирьох днів з наступним визначенням рівня ІФР-1. Тест проводили хворим зі збереженою соматотропною функцією та незадовільним прогнозом росту. Цей тест також використовували для прогнозу ефективності лікування рГР. Підвищення рівня ІФР-1 після застосування рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу більше ніж

у 1,5–2 рази розцінювали як позитивний тест, менше ніж у 1,5 — як негативний.

Контрольну групу склали 10 здорових дітей відповідного віку.

Результати надано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну достовірність оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

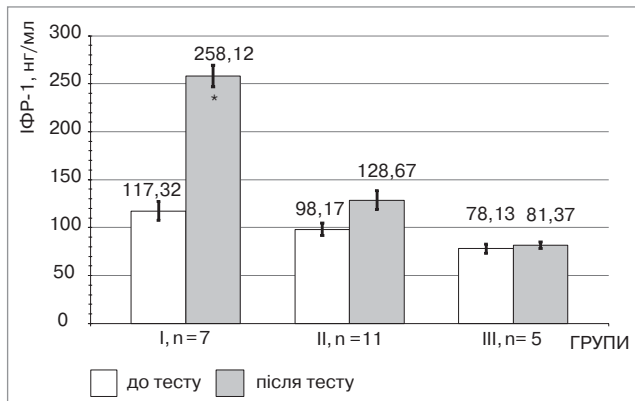
Пацієнти мали нормальну масу та довжину тіла при народженні. Хромосомні та важкі соматичні захворювання у них були відсутні. Сімейний анамнез без випадків низькорослості був у 21 пацієнта, у 34 хворих родичі першого та другого ступеня спорідненості мали низький зріст, тобто у 61,8% хворих була обтяжена спадковість.

Хворі звернулися зі скаргами на недостатній ріст та незадовільну ШР протягом останніх років, яка становила від 1 до 4 см на рік. Відставання у рості стало помітним у період від 3 до 8 років після народження. Специфічної гормональної ростстимулюючої терапії пацієнти не отримували.

Усі хворі мали правильну будову тіла. При огляді дітей з боку внутрішніх органів додаткової супутньої патології не виявлено. Затримка росту у хворих на момент обстеження була від $2,0$ SD до 3 SD. Затримка у масі тіла була пропорційною затримці у рості, ІМТ становив від 19,5 до 21 кг/м², що було більше від 50 перцентилю для відповідного віку та статі.

Обов'язково у всіх обстежених дітей оцінювали КВ, який є необхідним для розрахунку ПЗ. У 29 дітей відставання КВ порівняно з паспортним становило від 2 до 3 років, у 7 пацієнтів — від 4 до 7 років. У 19 дітей рентген-вік збігався з біологічним або відставав від 6 місяців до 1,5 року, до цієї категорії відносили дітей з початковим або активним статевим розвитком.

При формуванні групи дослідження для проведення тесту на генерацію ІФР-1 до ГР включали дітей, у яких ПЗ був значно нижче ЦЗ. Розрахунок середнього ЦЗ (очікуваного) та ПЗ у хлопців визначив значний розрив між цими показниками ($p < 0,05$), які були $176,05 \pm 0,98$ та $164,86 \pm 3,56$ (см) відповідно у хлопців без обтяженої спадковості і $168,29 \pm 1,29$ та $157,25 \pm 1,72$ (см) у хлопців з



Примітка: * – $p < 0,01$ достовірність змін ІФР-1 до та після проби.
Рис. 1. Показники ІФР-1 (нг/мл) у дітей з низькорослістю у процесі проведення першого етапу тесту (стимуляція рГР у дозі 0,033 мг/кг на добу) на генерацію ІФР-1 до ГР (M±m).

обтяженою спадковістю. У дівчат обох груп ці показники не мали достовірних відмінностей. Дівчата з обтяженою спадковістю мали не тільки найгірший прогноз КЗ серед усіх обстежених дітей, що визначався на підставі ПЗ і відповідав значенню $152,78 \pm 2,85$ см, але й найнижчий ЦЗ, який був $154,14 \pm 1,31$ см. Це свідчить про те, що з найбільшою вірогідністю, ці пацієнти мали хромосомно-генетичні фактори низькорослості. У дівчат без обтяженої спадковості показники ЦЗ і ПЗ між собою відрізнялися, але без достовірної різниці, та відповідали значенням $165,19 \pm 7,91$ і $158,12 \pm 8,84$ (см).

Усім хворим для оцінки соматотропної функції визначали вміст СТГ, ІФР-1, проводили фармакологічні стимуляційні тести з клонідином та інсуліном.

При визначенні вмісту СТГ у крові обстежених хворих отримано результати, які підтверджують відсутність порушення соматотропної функції у дітей з низькорослістю. Встановлено, що базальний рівень ГР у хворих та здорових дітей достовірно не відрізнявся і становив відповідно $1,7 \pm 0,45$ та $0,85 \pm 0,19$ нг/мл.

Нічний пік СТГ на 120 хвилині після засинання у здорових дітей достовірно відрізнявся від дітей з низькорослістю і відповідав показникам $16,2 \pm 0,61$ та $8,9 \pm 1,34$ нг/мл ($p < 0,01$), але він однаково відносився до нормальних значень для збереженої секреції СТГ. Максимальний викид СТГ на стимуляцію клонідином був достовірно нижчим у хворих на низькорослість порівняно зі здоровими дітьми, проте він був вищим за діагностичну межу норми 10 нг/мл, а саме у хворих з низькорослістю відповідав $13,11 \pm 1,21$ нг/мл, а у здорових дітей дорівнював $20,9 \pm 1,4$ нг/мл ($p < 0,01$).

При дослідженні ІФР-1 у плазмі крові хворих на низькорослість встановлено, що він був меншим референтних показників або коливався від нижньої межі норми до середніх значень і в цілому по групі склав $198,01 \pm 23,12$ нг/мл з відставанням на $-1,34$ SD. Якщо проаналізува-

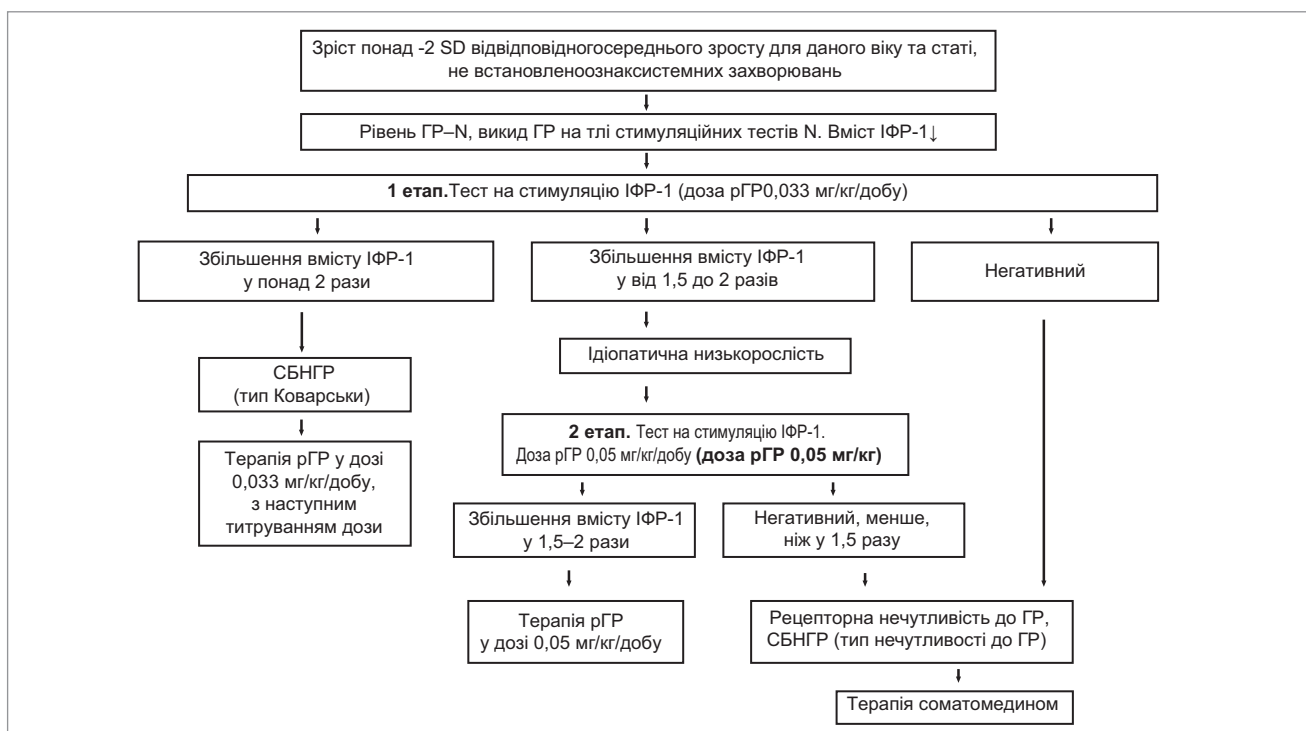


Рис. 2. Алгоритм діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на низькорослість зі збереженою соматотропною функцією гіпофіза

ти індивідуально, у 32 пацієнтів рівні ІФР-1 були вищими за нижню межу норми. Згідно з міжнародним консенсусом з діагностики та тактики ведення пацієнтів з ІН, цим дітям був встановлений діагноз ідіопатичної низькорослості. Потреби у проведенні проби на чутливість до ГР у цих дітей не було, їм призначили лікування рГР у дозі 0,05 мг/кг на добу [7].

Іншим хворим планувалося проведення тесту на генерацію ІФР-1 до ГР, який складався з двох етапів у тих пацієнтів, що мали знижені показники ІФР-1. Проведення цього тесту рекомендовано хворим з підозрою на синдром БНГР, синдром РНГР та ІН зі зниженими показниками ІФР-1 для проведення їх диференціальної діагностики та оцінки прогнозу лікування рГР.

На першому етапі тесту проводилась чотириденна проба на чутливість до ГР. У пацієнтів із синдромом БНГР при проведенні проби спостерігається максимальний викид ІФР-1 ще на першому етапі, на відміну від хворих з ІН, РНГР та з рідкісною гормонечутливою формою синдрому БНГР (мутація R77C та її подібні).

У тих пацієнтів, у кого було відсутнє збільшення ІФР-1 у два і більше разів, через сім днів тест продовжували: призначали рГР у дозі 0,05 мг/кг протягом чотирьох днів з наступним визначенням рівня ІФР-1. Цей тест використовували не тільки для диференціальної діагностики різних форм низькорослості зі збереженою функцією СТГ, але й для оцінки адекватності відповіді організму на стимуляцію різних доз рГР для прогнозу ефективності його застосування у лікуванні різних форм низькорослості. Збільшення рівня ІФР-1 після призначення рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу у понад 1,5–2 рази розцінювали як позитивний другий етап тесту, менше ніж у 1,5 – як негативний.

Серед 55 пацієнтів з низькорослістю було відібрано 23 хворих з показником ІФР-1 нижче референтних значень – $106,25 \pm 13,8$ нг/мл. Їм проводили перший етап тесту на стимуляцію ІФР-1. При проведенні тесту зростання вмісту ІФР-1 у два та більше разів відмічалось у сімох хворих (група I) з показниками ІФР-1 до та після стимуляції рГР відповідно $117,62 \pm 9,7$ нг/мл та $258,12 \pm 11,4$ нг/мл, що свідчило на користь синдрому БНГР у цих дітей. Збільшення ІФР-1 до від 1,5 до 2 разів зафіксовано у 11 хворих (група II) з відповідними показниками $98,17 \pm 6,3$ та $128,67 \pm 10,1$ (нг/мл).

П'ятеро дітей (група III) мали найгірші показники, вміст ІФР-1 після проби був з незначним підйомом і залишився практично не зміненим у трьох пацієнтів. У двох з п'яти дітей показник ІФР-1 мав менші значення, ніж до проведення стимуляції рГР, при цьому показники ІФР-1 у цілому по групі до та після проби були $78,13 \pm 4,9$ нг/мл та $81,37 \pm 3,4$ нг/мл відповідно (рис.1).

Цей факт свідчить на користь втрати рецепторної чутливості до ГР (синдром Ларона) або про наявність у даних пацієнтів гормонечутливої форми синдрому БНГР. Цим хворим у лікуванні рекомендовано віддавати перевагу препаратам соматомедину. Усім пацієнтам II групи та трьом дітям з незначним збільшенням ІФР-1 III групи (усього 14 дітей) пропонувано провести другий етап тесту.

Наприкінці другого етапу тесту отримано підвищення ІФР-1 у 1,5 та більше разів у 11 хворих з показниками до та після тесту відповідно $106,23 \pm 5,8$ нг/мл та $179,14 \pm 11,7$ нг/мл, причому це були діти, які на першому етапі тесту склали групу II. Можемо припустити, що це діти з частковою (слабкою) РНГР та з різними формами синдрому БНГР, з мутацією R77C або її подібними, які мають погану чутливість до стимуляції рГР. Але за лабораторними діагностичними ознаками (згідно з міжнародним консенсусом з діагностики ІН) ми виставили дітям діагноз ІН. Таким пацієнтам можна призначати лікування препаратами рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу. У трьох дітей з групи III рівень ІФР-1 на другому етапі стимуляції мав підйом трохи більше за 1 і становив до та після тесту $82,43 \pm 3,8$ нг/мл та $102,06 \pm 5,9$ нг/мл відповідно, у цих дітей відзначена дуже низька чутливість до рГР.

Цим пацієнтам виставлений діагноз рецепторної нечутливості до ГР (синдром Ларона), їм застосування рГР не показано. Даній категорії дітей рекомендовано призначати препарати рекомбінантного соматомедину. Подібна діагностична ситуація може бути присутньою у дітей з нечутливою формою синдрому БНГР до рГР, яка зустрічається вкрай рідко. Для уточнення діагнозу рекомендовано секвенування гена ГР [3].

За даними літератури, тест на генерацію ІФР-1 до ГР часто застосовують для оцінки сумнівної нечутливості до ГР. R. Coutant і співавт. повідомили про результати опитування серед членів Європейського товариства педіатрів-ендокринологів та надали рекомендації

щодо застосування тесту в цьому випадку. За даними опитування, чутливість і специфічність тесту становила 77–91% і $\leq 97\%$ відповідно [8]. Деякі автори стверджують, що достовірно тест може визначити лише важкі форми нечутливості до ГР (синдром Ларона). При цьому застосовують критерії Blum (1992) або Savage (1993) — відсутність підвищення ІФР-1 менше ніж на 15 нг/мл (або менше, ніж 2 SD) говорить про резистентність. Для інтерпретації серії тестів з різними дозами також запропоновано декілька критеріїв — J. Blair (2004), M. Walenkamp (2006) [5,14].

Результати нашої роботи довели, що тест на генерацію ІФР-1 може ефективно використовуватись для діагностики низькорослості зі збереженою соматотропною функцією. Дослідженням СТГ-функції та проведенням двоетапної проби на генерацію ІФР-1 до ГР у 43 із 55 дітей з низькорослістю без порушення функції СТГ був встановлений діагноз ІН з призначенням рГР у дозі 0,05 мг/кг на добу; синдром БНГР (тип Коварськи) доведено у сімох хворих із застосуванням рГР у дозі 0,035 мг/кг на

добу; синдром РНГР (синдром Ларона) визначений у п'ятьох дітей, яким було рекомендовано лікування препаратами соматомедину.

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка» на основі тесту на генерацію ІФР-1 розроблений алгоритм диференціальної діагностики різних форм низькорослості за умов збереженої соматотропної функції із рекомендованими патогенетично обґрунтованими дозами застосування рГР (рис. 2).

Висновки

1. Проба на генерацію ІФР-1 до ГР є ефективним критерієм для диференціальної діагностики між синдромом БНГР, синдромом РНГР та ІН.

2. Дана проба є високопрогностичною для застосування препаратів рекомбінантного ГР у хворих зі збереженою соматотропною функцією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Блунк В. (1981). Детская эндокринология. Пер. с нем. Р.М. Пархимовича. Москва: Медицина:303.
- Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (зміни та доповнення) від 03.02.09 №55. (2009). Київ.
- Спринчук НА, Досенко ВЄ. (2016). Роль визначення мутації D112G в діагностиці хворих на синдром біологічно неактивного росту серед дітей, що проживають на території України. Доповіді Національної академії наук України. 3:107-12.
- Тронько МД. (ред.) (2010). Довідник лікаря-ендокринолога. 3-є вид., перероб. і доп. Київ: ТОВ Доктор-Медіа:460.
- Шандин АН, Петеркова ВА. (2009). Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости. Пробл эндокринологии. 55(4):36-43.
- Ali A, Hashim R, Khan FA, Sattar A, Ijaz A, Manzoor SM, Younas M. (2009). Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulinlike growth factor binding protein-3 in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children. J Ayub Med Coll Abbottabad. 21(3):40-5.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL et al. (2008). Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 93(11):4210-7.
- Coutant R, D'rr HG, Gleeson H, Argente J. (2012). Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature. Eur J Endocrinol.166(3):351-7.
- Maghnie M, Labarta JI, Koledova E, Rohrer TR. (2018). Short stature diagnosis and referral. Front Endocrinol (Lausanne).8:374.
- Moia S, Tessaris D, Einaudi S, deSanctis L, Bona G, Bellone S et al. (2017). Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in a patient affected by Laron Syndrome: a case report. Ital J Pediatr. 43(1):94.
- Rosenfeld RG, Buckway C, Selva K, Pratt KL, Guevara-Aguirre J. (2004). Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children. Horm Res. 62;1:37-43.
- Savage MO, Hwa V, David A, Rosenfeld RG, Metherell LA. (2011). Genetic defects in the growth hormone-IGF-I axis causing growth hormone insensitivity and impaired linear growth. Front Endocrinol (Lausanne).12(2):95.
- Smyczynska J, Hilczer M, Stawerska R, Lewinski A. (2013). Asignificant increase of IGF-I concentration and of IGF-I/IGFBP-3 molar ratio in generation test predicts the good response to growth hormone (GH) therapy in children with short stature and normal results of GH stimulating tests. Neuro Endocrinol Lett. 34(3):222-8.
- Walenkamp MJE, Wit JM. (2006). Genetic disorders in the growth hormone – insulin-like growth factor-I axis. Horm Res. 66(5):221-30.
- Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M. (2012). Spectrum of insulin-like growth factor deficiency. Endocr Dev.23:30-41.

Сведения об авторах:

Спринчук Наталья Андреевна — к.мед.н., с.н.с., зав. отделения детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины»; доц. каф. эндокринологии НМАПО имени П. Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Вышгородская, 69.

Большова Елена Васильевна — д.мед.н., проф., руководитель отдела детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Вышгородская, 69.

Самсон Оксана Ярославовна — к.мед.н., н.с. отделения детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко НАМН Украины», преподаватель каф. эндокринологии НМАПО имени П. Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Вышгородская, 69.

Статья поступила в редакцию 18.10.2018 г.; принята в печать 26.02.2019 г.