УДК: 616.36-008.5-053.3

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕЇН У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ ЗАТЯЖНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ

О. С. Яблонь, О. Г. Мазур

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Вступ. *До факторів, які можуть впливати на розвиток затяжної жовтяниці новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, відноситься підвищений вміст альфа-фетопротеїну (АФП) сироватки крові. АФП – ембріональний глікопротеїн, зв'язує і транспортує безліч лігандів, таких як білірубін і поліненасичені жирні кислоти. Проте, механізм підвищення АФП у новонароджених із затяжною жовтяницею залишається відкритим.*

Мета: *Визначення вмісту альфа-фетопротеїну сироватки крові у новонароджених із затяжною жовтяницею, які знаходилися на грудному вигодовуванні.*

Матеріали і методи. *Було обстежено 53 дитини, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених. Діти були розподілені на групи в залежності від тривалості жовтяниці. До I групи увійшло 22 дитини із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця, до II групи увійшло 18 дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця, III групу (порівняння) склали 13 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.*

Результати та їх обговорення. *При біохімічному дослідженні крові у дітей I і II групи відмічалось підвищення рівня загального білірубіну сироватки крові за рахунок його непрямої фракції: середнє значення загального білірубіну сироватки крові у дітей I групи становило 264,9 ± 15,5 мкмоль/л; II групи – 285,2 ± 12,8 мкмоль/л, що достовірно переважало показники дітей групи порівняння - 185,2 ± 6,3 мкмоль/л (p <0,05).*

Вміст АФП сироватки крові був підвищеним у всіх групах дітей, залучених у дослідження. Так, в I групі вміст АФП у середньому склав 811,12 ± 28,56 нг/мл; в II групі – 763,1 ± 28,4 нг/мл, що достовірно перевищувало значення АФП дітей групи порівняння (p<0,05).

У кожної третьої дитини із затяжною жовтяницею відмічався підвищений рівень печінкових трасаміназ. Так, діти із затяжною жовтяницею та підвищеним показником печінкових трансаміназ: АлАТ в середньому був в межах 47,5 ± 6,3 Од/л; АсАТ 64,7 ± 13,7 Од/л, мали показники АФП достовірно вищі - АФП - 793,5 ± 31,5 нг/мл, тоді як у дітей з низькими трансаміназами показник АФП був 700,9 ± 33,7 нг/мл (p<0,05).

Висновок. *Отримані дані свідчать про те, що у дітей із найбільш тривалим перебігом жовтяниці спостерігався максимальний показник альфа-фетопротеїну сироватки крові, що свідчить про роль пошкодження гепатоцитів у генезі затяжної жовтяниці новонароджених.*

У дітей із підвищеними рівнем печінкових трансаміназ вміст альфа-фетопротеїну був достовірно вищим.

Ключові слова: *затяжна жовтяниця, новонароджені, білірубін, печінкові трансамінази, альфа-фетопротеїн.*

Вступ

До сьогоднішнього дня залишається дискусійним питання жовтяниці грудного молока (ЖГМ), що характеризується затяжним перебігом. Одним із факторів, який може впливати на затяжний перебіг даної жовтяниці, на думку зарубіжних вчених, є підвищений вміст альфа-фетопротеїну (АФП) [1].

АФП – ембріональний глікопротеїн, який за структурою і фізико-хімічними властивостями дуже близький головному білку сироватки крові - альбуміну. Відомо, що АФП зв'язує і транспортує безліч речовин, таких як білірубін і жирні поліненасичені кислоти. У періоді внутрішньоутробного розвитку плода АФП спочатку синтезується клітинами жовткового мішка, потім з 5-го тижня синтезується в печінці [2]. Після народження дитини вміст АФП в сироватці крові поступово знижується і досягає рівня дорослих до кінця першого року життя.

Відомо, що АФП використовується як у якості діагностичного маркеру пренатальної діагностики для виявлення вад розвитку плода - дефектів нервової трубки і черевної стінки, синдрому Дауна, моніторингу стану плода протягом вагітності, так і в якості онкомаркеру для виявлення злоякісних пухлин, таких як гепатобластома, захворювань печінки не ракової етіології [3].

Окрім того існують дані, що підвищений вміст АФП спостерігається у дітей грудного віку із вродженим гіпотиреоїдизмом, синдромом Беквіка-Відемана і анемією Фанконі [4-5].

Нещодавні зарубіжні дослідження показали, що у дітей із ЖГМ, що характеризується затяжним перебігом і підвищеним рівнем непрямого білірубіну, нормальним фізичним розвитком, середні показники АФП були значно вищими, ніж у дітей такого ж віку, які знаходились на грудному вигодовуванні, але не мали ознак жовтяниці. Зниження вмісту АФП у дітей із ЖГМ було повільнішим ніж у здорових діток [6-7]. Проте механізм підвищення АФП у дітей із ЖГМ залишається відкритим. Відомо, що АФП зв'язує і транспортує безліч лігандів, зокрема, білірубін і поліненасичені жирні кислоти. Існують припущення, що швидкість синтезу АФП в печінці підвищена, або період напіввиведення АФП подовжений за рахунок зміненого кліренсу сироватки крові. Де-

які компоненти грудного молока можуть впливати на ріст гепатоциту чи / або функцію печінки, пов'язаною з метаболізмом білірубіну [8-9].

Мета дослідження

Визначення вмісту альфа-фетопротеїну у дітей із затяжною жовтяницею, які знаходилися на грудному вигодовуванні.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 53 дитини, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених. Діти були розподілені на групи в залежності від тривалості жовтяниці. До I групи залучено 22 дитини із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця, до II групи залучено 18 дітей із тривалістю жовтяниці до 1 місяця, III групу (порівняння) склали 13 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених. Всі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Критеріями включення в дослідження були: тривалість жовтяничного забарвлення довше 14 діб, гестаційний вік 37-40 тижнів, вага при народженні >2500 г. Критеріями виключення були гемолітична хвороба новонароджених, кон'югаційні жовтяниці, вроджені вади розвитку гепатобіліарної системи, вроджені і набуті інфекційні захворювання.

Комплекс досліджень включав в себе клінічний огляд, лабораторні загально-клінічні та біохімічні показники крові (рівень сироваткового білірубіну і його фракції, рівень печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ).

Вміст АФП у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням "Alpha-Fetoprotein (AFP) Test System" (Monobind Inc., США) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, Windows XP. Для обробки результатів дослідження використовували стандартні методи математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (M), стандартного відхилення (ð) і похибку середньої величини (m).

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика дітей, залучених у дослідження, наведена у табл. 1. Всі діти народилися доношеними. За антропометричними показниками і клінічними характеристиками діти, залучені у дослідження, суттєво не відрізнялися між собою (p>0,05).

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження

Показники	I група n=22	II група n=18	Група порівняння n=13
Термін гестації (тижні), M±m	39 ± 0,1	39 ± 0,2	39,2 ± 0,25
хлопчики /дівчатка	10 / 12	13 / 5	8 / 5
Вага, г, M±m	3294 ± 91,4	3272 ± 66	3439 ± 122
Зріст, см, M±m	51,2 ±0,5	51,3 ± 0,4	52 ± 0,6

Клінічний огляд дітей включав в себе візуальну оцінку жовтяничного забарвлення шкіри згідно Наказу МОЗ України №255 від 27.04.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу надання неонатальної допомоги дітям «Жовтяниця новонароджених»». Всі діти на момент поступлення мали жовтяничне забарвлення шкіри і видимих слизових оболонок.

При біохімічному дослідженні крові у дітей I і II групи відмічалося підвищення рівня загального білірубіну сироватки крові за рахунок його непрямої фракції: середнє значення загального білірубіну сироватки крові у дітей I групи становило 264,9 ± 15,5 мкмоль/л; II групи – 285,2 ± 12,8 мкмоль/л (p >0,05); у групі порівняння показник загального білірубіну сироватки крові був достовірно нижчим - 185,2 ± 6,3 мкмоль/л (p <0,05).

Показники печінкових трасаміназ у групах дітей, залучених у дослідження, мали певні особливості. АлАТ і АсАТ у дітей I і II групи були в межах норми і становили в середньому: АлАТ – 25,8 ± 4,2 Од/л (норма 5 –35 Од/л); АсАТ 32,6 ± 5,7 Од/л (норма 5 – 40 Од/л). Проте коливання АлАТ були в межах 13,8 до 85,9 Од/л; АсАТ – 15,4 - 194,8 Од/л. Підвищена активність печінкових трансаміназ відмічалася у кожної третьої дитини (32%), що може свідчити про пошкодження клітин печінки продуктами метаболізму білірубіну. В групі порівняння рівень трансаміназ був у межах норми: АлАТ – 7,04 ± 3,08 ОД/л; АсАТ – 13,9 ± 6,3 ОД/л (p >0,05).

Результати біохімічного дослідження крові дітей, залучених у дослідження, представлені в табл.2.

Таблиця 2

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження

Показник	I група (n=22)	II група (n=18)	Група порівняння (n=13)
Білірубін загальний, мкмоль/л	264*	285,2*	185
Білірубін непрямий, мкмоль/мл	256,5*	269*	177,8
Білірубін прямий, кмоль/мл	9,2	8,9	7,2
АлАТ, ОД/л	26,6*	24*	7,04
АсАТ, ОД/л	29*	36*	13,9

Примітка: ** вірогідна різниця щодо групи порівняння, показник p<0,05.*

Як показано на рис. 1, у дітей, залучених у дослідження, було підвищення вмісту АФП сироватки крові. Так, в І групі вміст АФП в середньому склав 811,12 ± 28,56 нг/мл; в ІІ групі – 763,1 ± 28,4 нг/мл, що достовірно перевищувало значення АФП дітей групи порівняння – 452 ± 57,9 нг/мл (p<0,05).

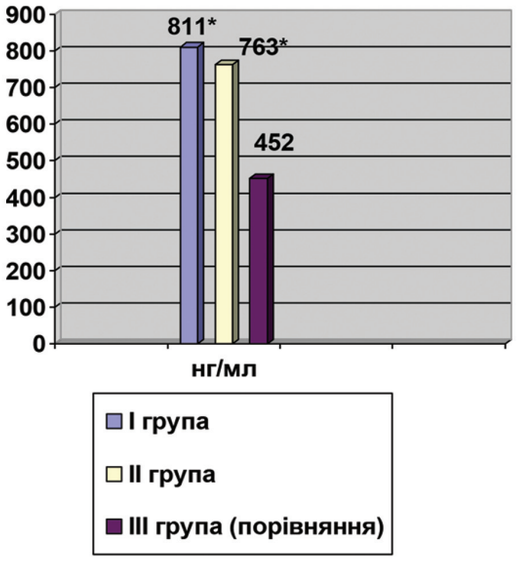

Рис. 1. Вміст альфа-фетопротеїну (нг/мл) у дітей із затяжною жовтяницею, залучених у дослідження.

***Примітка** *- вірогідна різниця щодо групи порівняння, p<0,05.*

Максимальний показник АФП у дітей І групи був 953 ± 28,5 нг/мл, мінімальний –513,4 ± 28,5 нг/мл; в ІІ групі - максимальний показник АФП – 953 ± 28,4 нг/мл, а мінімальний – 483,5± 28,4 нг/мл.

Проведено аналіз вмісту АФП в залежності від виразності трансаміназ. Так, діти із затяжною жовтяницею новонароджених та підвищеним показником печінкових трансаміназ: АлАТ в середньому був в межах 47,5 ± 6,3 Од/л; АсАТ 64,7 ± 13,7 Од/л, мали показники АФП достовірно вищі - АФП - 793,5 ± 31,5 нг/мл; тоді як у дітей з низькими трансаміназами показник АФП був 700,9 ± 33,7 нг/мл (p<0,05).

Отримані дані свідчать про те, що у дітей із перебігом жовтяниці більше 1 місяця, спостерігався максимальний показник АФП сироватки крові, що може свідчити про роль пошкодження гепатоцитів у генезі затяжної жовтяниці новонароджених на тлі грудного вигодовування.

Висновки

У всіх дітей із затяжною жовтяницею новонароджених вміст альфа-фетопротеїну сироватки крові був підвищеним.

Найвищий показник альфа-фетопротеїну (811 ± 28,5 нг/мл) спостерігався у дітей із тривалістю жовтяниці більше 1 місяця.

У дітей із підвищеними рівнем печінкових трансаміназ вміст альфа-фетопротеїну був достовірно вищим.

Література

1. Finni K. Cholic acid, chenodeoxycholic acid, alpfa-1-fetoprotein and alpha-1- antitripsin serum concentrations in breast-fed infants with prolonged jaundice / K. Finni, S. Simila, M. Koivisto [et al.] // Eur J Pediatr.- 1982.- 138.- P.53–55.

2. Gitlin D . Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus / D. Gitlin, A. Perricelli, G. M. Gitlin [et al.] // Cancer Res 1972.- 32.- P. 979–982.

3. Mizejewski G. J. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states / G. L. Mizejewski // Obstet Gynecol Surv.- 2003.- 56.- P. 804–826.

4. Everman D.B. Serum α-fetoprotein levels in Beckwith–Wiedeman syndrome / D. B. Everman, C. Shuman, B. Dzolganowski [et al.] // J Pediatr .- 2000.- 137.- P.123–127.

5. Cassinat B. Constitutive elevation of serum alpha-fetoprotein in Fanconi anemia / B. Cassinat, P. Guardiola, S. Chevret [et al.] // Blood.- 2000.- 96.- P. 859–863.

6. Jorgensen M. H. Does breast feeding influence liver biochemistry? / M. N. Jorgensen, P. Ott, A. Juul [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr.- 2003.- 37.- P.559–565.

7. Ohama K. Alpha-fetoprotein (AFP)levels in normal children / K. Ohama, H. Nagase, K. Ogino [et al.] // Eur j Pediatr Surg.- 1997.- 7 .- P. 267-269.

8. Deutsch H. F. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein/ H. F. Deutsch // AdvCancer Res.- 1991.- 56.- P.253–312.

9. Manganaro R. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia / R. Manganaro, L. Marseglai, C. Mami [et al.] // Early Human Development.- 2008.- 84.- P.487–490.

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАТЯЖНЫМИ ЖЕЛТУХАМИ

О.С. Яблонь, О. Г. Мазур

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ Украины (г. Винница, Украина)

Резюме

Вступление. К факторам, которые могут влиять на развитие затяжной желтухи новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, относится повышение альфа-фетопротеина (АФП) сыворотки крови. АФП - эмбриональный гликопротеин, связывает и транспортирует огромное количество лигандов, таких как билирубин и полиненасыщеные жирные кислоты. Однако механизм повышения АФП сыворотки крови у новорожденных с затяжной желтухой остается открытым.

Цель: Определение альфа-фетопротеина сыворотки крови у детей с затяжной желтухой, которые находились на грудном вскармливании.

Материалы и методы. Было обследовано 53 ребенка, которые находились на стационарном лечении по поводу затяжной желтухи новорожденных. Дети были распределены на группы в зависимости от длительности желтухи. В I группу включено 22 ребенка с длительностью желтухи больше 1 месяца, во II группу - 18 детей с длительностью желтухи до 1 месяца, III группу (сравнения) составили 13 детей с физиологичной желтухой новорожденных. Все дети находились на грудном вскармливании.

Результаты и их обсуждение. При биохимическом исследовании крови у детей I и II групп отмечалось повышение уровня общего билирубина сыворотки крови за счет его непрямой фракции: среднее значение общего билирубина сыворотки крови у детей I группы составило 264,9 ± 15,5 мкмоль/л; II группы - 285,2 ± 12,8 мкмоль/л, что достоверно превышало показатели детей группы сравнения - 185,2 ± 6,3 мкмоль/л (p <0,05).

Содержимое АФП сыворотки крови было повышенным в группах детей, вовлеченных в исследование. В I группе уровень АФП в среднем составило 811,12 ± 28,56 нг/мл; в II группе - 763,1 ± 28,4 нг/мл, что достоверно превышало значение АФП детей группы сравнения - 452 ± 57,9 нг/мл (p<0,05).

У каждого третьего ребенка с затяжной желтухой отмечался повышенный уровень печеночных трасаминаз. Дети с затяжной желтухой и повышенным показателем печеночных трансаминаз: АлАТ в среднем был в пределах 47,5 ± 6,3 От/л; АсАТ 64,7 ± 13,7 От/л, имели показатели АФП достоверно более высокие - АФП - 793,5 ± 31,5 нг/мл; тогда как у детей с низкими трансаминазами показатель АФП составлял 700,9 ± 33,7 нг/мл (p<0,05).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с наиболее длительным течением желтухи наблюдался максимальный показатель альфа-фетопротеина сыворотки крови, что свидетельствует о роли повреждения гепатоцитов в генезе затяжной желтухи новорожденных. У детей с повышенным уровнем печеночных трансаминаз содержание альфа-фетопротеина было достоверно выше.

Ключевые слова: затяжная желтуха, новорожденные, билирубин, печеночные трансаминазы, альфа-фетопротеин.

ALPHA-FETOPROTEIN AND PROLONGED NEONATAL JAUNDICE

O. Yablon, O. Mazur

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsya, Ukraine)

Summary.

Inroduction. The factors that may influence the development of prolonged neonatal jaundice in children that are breastfed, an increased levels of serum alpha-fetoprotein (AFP). AFP is a fetal glycoprotein binds and transport a variety of ligands such as bilirubin and fatty acids. However, the mechanism by which AFP levels are elevated in newborns with prolonged jaundice remains to be clarified.

Aim of work. To determine content of serum alpha-fetoprotein in newborns with prolonged jaundice, who were breastfed.

Material and methods. 53 children with prolonged neonatal jaundice were admitted to the hospital. The children were divided into groups depending on the duration of jaundice. The first group included 22 children with the duration of jaundice of more than 1 month, II group included 18 children with the duration of jaundice up to 1 month, III group (comparison) was 13 children with physiological jaundice of the newborn. All children were breastfed.

Results. In the biochemical blood analysis there was an increase in the concentration of serum total bilirubin due to its indirect fraction of group I and II: mean levels of total bilirubin in blood serum in the children in group I were 264,9 ± 15,5 μmol/l; II group –285,2 ± 12,8 μmol/l (p >0.05), which was significantly outperforming in children of comparison group - 185,2 ± 6,3 μmol/l (p <0.05).

The serum levels of AFP were increased in the groups of children involved in the study. Thus, in group I, the mean levels of AFP 811,12 ± of 28,56 ng/ml; in group II – 763,1 ± 28,4 ng/ml, which were significantly higher than the values of serum AFP levels in children of the comparison group – 452 ± 57,9 ng/ml (p<0.05).

Every third child with prolonged jaundice was observed an increased content of hepatic transaminases. Thus, children with prolonged jaundice and an increased rate of hepatic transaminases: mean AlAT was in the range of 47,5 ± 6,3 U/l; AsAT 64,7 ± 13,7 Per U/l, had significantly higher levels of serum AFP - 793,5 ± 31,5 ng/ml; although in children with low transaminase levels of serum AFP was 700,9 ± 33,7 ng/ml (p<0.05).

Conclusion. The findings suggest that children with the most prolonged course of jaundice, observed the maximum content of serum alpha-fetoprotein, indicating the role of damage of hepatocytes in the genesis of prolonged neonatal jaundice. In children with elevated hepatic transaminases levels of serum alpha-fetoprotein were significantly higher.

Keywords: prolonged jaundice, newborns, bilirubin, hepatic transaminases, alpha-fetoprotein.

Контактна інформація:
Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).
Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21027, Україна.
Контактний телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.
e-mail: oyablon@gmail.com

Контактная информация:
Яблонь Ольга Степановна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 Винницького национального медицинского университета им. М.И. Пирогова (г. Винница, Украина).
Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21027, Украина.
Контактный телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.
e-mail: oyablon@gmail.com

Contact Information:
Yablon Olga - MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Vinnitsya National Medical University after named Pirogov (Vinnytsya, Ukraine).
Contact Address: Pirogov Str, 56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.
Phone: +38 (067) 9548557. Fax: +38 (043) 2552048
e-mail: oyablon@gmail.com