

О.С. Яблонь, О.Г. Мазур

Епідермальний фактор росту у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):60-62; doi 10.15574/PP.2016.68.60

Мета — визначити вміст епідермального фактора росту в сироватці крові у дітей із затяжними жовтяницями та його вплив на тривалість гіпербілірубінемії.

Пацієнти та методи. Під спостереженням знаходилися 50 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених, серед них було 27 хлопчиків і 23 дівчинки. Групу порівняння становили 12 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених — 7 хлопчиків і 5 дівчаток. Усі діти знаходилися на грудному вигодовуванні.

Результати. Усі діти народилися доношеними, середній термін гестації в основній групі дітей становив $39 \pm 0,14$ тижнів, у групі порівняння — $39 \pm 0,25$ тижнів ($p > 0,05$). При біохімічному дослідженні крові у дітей основної групи і групи порівняння відмічалось підвищення рівня загально-го білірубину сироватки крові за рахунок його непрямой фракції: середнє значення загального білірубину сироватки крові в дітей основної групи становило $280,96 \pm 10$ мкмоль/л; у групі порівняння показник загального білірубину сироватки крові був достовірно нижчим — $184,7 \pm 6,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При визначенні епідермального фактора росту в сироватці крові дітей основної групи спостерігалось підвищення вмісту останнього у 2 рази порівняно з групою порівняння: $393,9 [241-572]$ нг/мл та $188,8 [76,3-243]$ нг/мл ($p < 0,05$). Проведено аналіз вмісту епідермального фактора росту в сироватці крові у дітей залежно від тривалості жовтяниці. Так, у дітей із тривалістю жовтяниці понад 1 місяць показники епідермального фактора росту сироватки крові були на 59% більшими порівняно з дітьми із тривалістю жовтяниці менше 1 місяця — відповідно $494,6 \pm 49,7$ нг/мл і $355,8 \pm 39,7$ нг/мл ($p < 0,05$).

Висновки. У дітей із затяжною жовтяницею новонароджених вміст епідермального фактору росту в сироватці крові становив $393,9 [241-572]$ нг/мл, що у 2 рази перевищувало показник дітей із фізіологічною жовтяницею. Встановлено залежність показника епідермального фактора росту від тривалості жовтяниці: найвищі його значення спостерігалися в дітей із тривалістю жовтяниці понад 1 місяць.

Ключові слова: затяжна жовтяниця, епідермальний фактор росту, білірубін, новонароджені.

Вступ

Причини появи жовтяниці грудного молока (ЖГМ) у значної кількості дітей залишаються відкритим питанням багатьох досліджень у зарубіжній і вітчизняній медицині.

Жовтяниця грудного молока була вперше описана в 1963 р. Аріасом. Проте за останні 50 років конкретних причин розвитку ЖГМ не встановлено. Доведено, що ЖГМ можуть викликати наявність метаболіту прогестерону (прегнан-3-альфа 20-бета-діол), який пригнічує ензимну активність глюкуронілтрансферази; підвищена концентрація в молоці поліненасичених жирних кислот, і/або бета-глюкуронідази, які призводять до підвищення ентерогепатичної циркуляції і пізнього заселення кишки нормальною мікрофлорою [2, 3, 10].

Нещодавні дослідження зарубіжних і вітчизняних авторів показали, що на затяжний перебіг ЖГМ може впливати підвищений вміст альфа-фетопротейну (АФП) сироватки крові. Середні показники АФП у сироватці крові дітей із ЖГМ були значно вищими і зниження вмісту АФП сироватки крові у дітей із ЖГМ було повільнішим, ніж у здорових дітей, які також знаходилися на грудному вигодовуванні. У дітей із найбільш тривалим перебігом жовтяниці спостерігався максимальний показник АФП сироватки крові, що свідчило про роль пошкодження гепатоцитів у генезі затяжної жовтяниці новонароджених [1, 4, 9, 11, 13].

Одним із факторів, який знаходиться в грудному молоці і може впливати на затяжний перебіг ЖГМ, є епідермальний фактор росту (ЕФР). Відомо, що ЕФР у новонародженої дитини є життєво важливим для адаптації після народження. ЕФР відповідає за ріст, проліферацію і формування травного тракту за допомогою рецепторів, які знаходяться на базолатеральній мембрані травного тракту. ЕФР складається з 53 амінокислот із трьома дисульфідними зв'язками і є головним мітогеном, що стимулює клітинний поділ. ЕФР присутній у крові, амніотичній рідині, слині, молоці, сечі, а також виявлений

у виділеннях із дихальних шляхів і травного тракту [7, 8, 12].

Опубліковано дані, що в дітей із ЖГМ спостерігається підвищення вмісту ЕФР у сироватці крові і материнському молоці. Проте не з'ясовані конкретні механізми, що можуть призводити до затяжного перебігу ЖГМ. До можливих належать послаблення моторики кишечника, підвищення абсорбції та активації транспорту білірубину в результаті підвищення ЕФР [5, 6, 14].

Мета дослідження — визначити вміст ЕФР у сироватці крові в дітей із затяжними жовтяницями та його вплив на тривалість гіпербілірубінемії.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 50 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні з приводу затяжної жовтяниці новонароджених, серед них було 27 хлопчиків і 23 дівчинки. Групу порівняння становили 12 дітей із фізіологічною жовтяницею новонароджених — 7 хлопчиків і 5 дівчаток. Усі 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 у себе клінічний огляд, лабораторні загальноклінічні та біохімічні показники крові (рівень сироваткового білірубину і його фракції, рівень печінкових трансаміназ — АлАТ, АсАТ).

Вміст ЕФР у сироватці крові визначали імуноферментним методом ELISA з використанням «Epidermal Growth Factor» (Wuhan Fine Biological Technology Co., Ltd, China) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, Windows XP. Для

Таблиця 1

Клінічна характеристика дітей із затяжною жовтяницею

Показник	Основна група (n=50)	Група порівняння (n=12)
Хлопчики / дівчатка	27/23	7/5
Вага, г, М±m	3288±38,6	3472±128
Зріст, см, М±m	51,2±0,4	52,5±0,6

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників групи порівняння, p>0,05.

Таблиця 2

Вміст епідермального фактора росту в сироватці крові в дітей із затяжними жовтяницями

Група	ЕФР, нг/мл		
	М±m	Me	25–75-й перцентилі
Основна, n=50	425,2±33,01*	393,9	241–572
Група порівняння, n=12	174,1±28,4	188,8	76,3–243

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників групи порівняння, p<0,05.

Таблиця 3

Вміст епідермального фактора росту в сироватці крові в дітей залежно від тривалості жовтяниці

Тривалість затяжної жовтяниці	ЕФР, нг/мл		
	М±m	Me	25–75-й перцентилі
Понад 1 місяць	494,6±49,7*	530,2	319–647
Менше 1 місяця	355,8±39,7	313,3	221–446

Примітка: * – різниця достовірна щодо групи дітей із тривалістю жовтяниці менше 1 місяця, p<0,05.

обробки результатів дослідження використовували стандартні методи математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (М), стандартного відхилення (σ) і похибку середньої величини (m).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі діти народилися доношеними, середній термін гестації в основній групі дітей становив 39±0,14 тижнів, групи порівняння – 39±0,25 тижнів (p>0,05). За антропометричними показниками діти, залучені в дослідження, суттєво не різнилися між собою (табл. 1).

ЛІТЕРАТУРА

1. Яблонь О.С. Альфа-фетопротейн у новонароджених дітей із затяжними жовтяницями / О.С. Яблонь, О.Г. Мазур // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2016. — Т. VI, № 4 (22). — С. 53–56.
4. Alpha-fetoprotein (AFP) levels in normal children / K. Ohama, H. Nagase, K. Ogino [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. — 1997. — Vol. 7. — P. 267–269.
5. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor / A. Kumral, H. Ozkan, N. Duman [et al.] // Pediatr. Res. — 2009. — Vol. 66, № 2. — P. 218–221.
2. Breast milk jaundice: Effect of 3, 20-pregnane-3α, 20β-diol on bilirubin conjugation by human liver / B.P. Adlard, G.H. Lathe [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 186–189.
6. Course of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in mammary secretions of the goat during end-pregnancy and early lactation / M. Dehnhard, R. Claus, O. Munz [et al.] // Journal of Veterinary Medicine. — 2000. — Vol. 47. — P. 533–540.
7. Cytokines in human colostrum and neonatal jaundice / R. Golin, M. Amato, F. Favaro, D. Faggian // Pediatr. Res. — 2007. — Vol. 62. — P. 191–194.
8. Cytokines in human milk and late-onset breast milk jaundice / K. Apaydin, B. Ermis, M. Arasli [et al.] // Pediatrics International. — 2012. — Vol. 54. — P. 801–805.

При біохімічному дослідженні крові у дітей основної групи і групи порівняння відмічалось підвищення рівня загального білірубину сироватки крові за рахунок його непрямої фракції: середнє значення загального білірубину сироватки крові в дітей основної групи становило 280,96±10 мкмоль/л; у групі порівняння показник загального білірубину сироватки крові був достовірно нижчим – 184,7±6,8 мкмоль/л (p<0,05).

При проведенні дослідження вмісту ЕФР у сироватці крові дітей, залучених у дослідження, виявлено, що в дітей із затяжними жовтяницями спостерігалися вищі показники ЕФР сироватки крові порівняно з дітьми з фізіологічною жовтяницею новонароджених (табл. 2). Так, у сироватці крові дітей основної групи відмічалось підвищення вмісту ЕФР у 2 рази порівняно з групою порівняння – відповідно 393,9 [241–572] нг/мл та 188,8 [76,3–243] нг/мл (p<0,05).

Проведено аналіз вмісту ЕФР у сироватці крові в дітей залежно від тривалості жовтяниці. Так, у дітей із тривалістю жовтяниці понад 1 місяць показники ЕФР сироватки крові були на 59% більшими порівняно з дітьми із тривалістю жовтяниці менше 1 місяця – відповідно 494,6±49,7 нг/мл і 355,8±39,7 нг/мл (p<0,05) (табл. 3).

Отримані дані дають змогу пов'язувати підвищений вміст ЕФР із пролонгованою жовтяницею новонароджених дітей, що співпадає з раніше опублікованими даними [5, 6, 14]. Найвищий показник ЕФР у дітей на грудному вигодовуванні з тривалістю жовтяниці понад 1 місяць пояснює походження жовтяниці впливом ростового фактора на посилення ентерогепатичної циркуляції білірубину.

Висновки

У дітей із затяжною жовтяницею новонароджених вміст епідермального фактора росту в сироватці крові був 393,9 [241–572] нг/мл, що у 2 рази перевищувало показник дітей із фізіологічною жовтяницею.

Встановлено залежність показника епідермального фактора росту від тривалості жовтяниці: найвищі його значення спостерігалися в дітей із тривалістю жовтяниці понад 1 місяць.

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні взаємозв'язків між вірогідними патогенетичними чинниками пролонгованих неонатальних жовтяниць, зокрема, між АФП та ЕФР.

9. Does breast feeding influence liver biochemistry? / M.N. Jorgensen, P. Ott, A. Juul [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37. — P. 559–565.
10. Hargreaves T. Effect of fatty acids on bilirubin conjugation / T. Hargreaves // Arch. Dis. Child. — 1973. — Vol. 48. — P. 446–450.
11. Mizejewski G.J. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states / G.L. Mizejewski // Obstet. Gynecol. Surv. — 2003. — Vol. 56. — P. 804–826.
12. Pouliot Y. Milk growth factors as health products: Some technological aspects / Y. Pouliot, S. Gauthier // International Dairy Journal. — 2006. — Vol. 16. — P. 1415–1420.
3. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3α, 20β-diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro / I.M. Arias, L.M. Gartner [et al.] // J. Clin. Invest. — 1964. — Vol. 43. — P. 2037–2047.
13. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in breastfed infants with prolonged indirect hyperbilirubinemia / R. Manganaro, L. Marseglai, C. Mami [et al.] // Early Human Development. — 2008. — Vol. 84. — P. 487–490.
14. Xiao L. Changes in epidermal growth factor concentrations in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding / L. Xiao, Zhang X., Wang X. [et al.] // Chin. J. Contemp. Pediatr. — 2013. — Vol. 15. — P. 1079–1081.

Эпидермальный фактор роста у новорожденных с затяжными желтухами**О.С. Яблонь, Е.Г. Мазур**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, г. Винница, Украина

Цель — определить эпидермальный фактор роста в сыворотке крови у детей с затяжными желтухами и его влияние на длительность гипербилирубинемии.**Пациенты и методы.** Обследовано 50 детей, находившихся на стационарном лечении в Винницкой областной детской клинической больнице по поводу затяжной желтухи новорожденных, среди них было 27 мальчиков и 23 девочки. Группу сравнения составили 12 детей с физиологической желтухой новорожденных — 7 мальчиков и 5 девочек. Все дети находились на грудном вскармливании.**Результаты.** Все дети родились доношенными, средний срок гестации в основной группе детей составил $39 \pm 0,14$ недель, в группе сравнения — $39 \pm 0,25$ недель ($p > 0,05$). При биохимическом исследовании крови у детей основной группы и группы сравнения отмечалось повышение уровня общего билирубина сыворотки крови за счет его непрямой фракции: среднее значение общего билирубина сыворотки крови у детей основной группы составило $280,96 \pm 10$ мкмоль/л; в группе сравнения показатель общего билирубина сыворотки крови был достоверно ниже — $184,7 \pm 6,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При определении ЭФР в сыворотке крови детей основной группы наблюдалось повышение последнего в 2 раза по сравнению с группой сравнения $393,9$ [241–572] нг/мл и $188,8$ [76,3–243] нг/мл ($p < 0,05$). Проведен анализ содержания ЭФР в сыворотке крови у детей в зависимости от длительности желтухи. Так, у детей с длительностью желтухи более 1 месяца показатели ЭФР сыворотки крови были на 59% больше в сравнении с детьми с длительностью желтухи менее 1 месяца — соответственно $494,6 \pm 49,7$ нг/мл и $355,8 \pm 39,7$ нг/мл ($p < 0,05$).**Выводы.** У детей с затяжной желтухой новорожденных содержание эпидермального фактора роста в сыворотке крови составляло $393,9$ [241–572] нг/мл, что в 2 раза превышало показатели детей с физиологической желтухой. Установлена зависимость показателей эпидермального фактора роста от длительности желтухи: самые высокие его значения наблюдались у детей с длительностью желтухи более 1 месяца.**Ключевые слова:** затяжная желтуха, эпидермальный фактор роста, билирубин, новорожденные.**Epidermal growth factor and prolonged neonatal jaundice****O. Yablon, O. Mazur**

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Purpose — to determine content of serum epidermal growth factor in newborns with prolonged jaundice and its influence on the duration of hyperbilirubinemia.**Patients and methods.** The study included 50 children who were treated at the Vinnytsya regional children's hospital about prolonged jaundice in newborns, among them 27 boys and 23 girls. The comparison group consisted of 12 children with physiological jaundice — 7 boys and 5 girls. All children were breastfed.**Results.** All children were full term, the mean gestational age for the main group of children was $39 \pm 0,14$ weeks, the comparison group was $39 \pm 0,25$ weeks ($p > 0,05$). In the biochemical analysis of blood in children of the main group and the comparison group there was an increase in the level of total bilirubin in blood serum due to its indirect fraction: mean levels of total bilirubin in blood serum in children of the main group amounted to $280,96 \pm 10$ $\mu\text{mol/l}$; in comparison group, mean levels of total bilirubin in blood serum was significantly lower — $184,7 \pm 6,8$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,05$). Serum levels of EGF in children of the main group were increased in 2 times than the comparison group $393,9$ [241–572] ng/ml and of $188,8$ [76,3–243] ng/ml ($p < 0,05$). The analysis of the levels of serum EGF in children depending on the duration of jaundice. So, in children with duration of jaundice of more than 1 month levels of serum EGF were 59% higher in comparison with children with the duration of jaundice in less than 1 month, respectively, to $494,6 \pm 49,7$ ng/ml and $355,8 \pm 39,7$ ng/ml ($p < 0,05$).**Conclusions.** In children with prolonged neonatal jaundice the levels of serum epidermal growth factor were $393,9$ [241–572] ng/ml, which is 2 times higher than in children with physiological jaundice. It was determined the dependency of the rate of epidermal growth factor on the duration of jaundice: the highest levels were observed in children with duration of jaundice more than 1 month.**Key words:** prolonged jaundice, epidermal growth factor, bilirubin, newborns.**Сведения об авторах:****Яблонь Ольга Степановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова 56.

Мазур Елена Геннадиевна — ассистент каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова.

Адрес: г. Винница, ул. Пирогова 56.

Статья поступила в редакцию 14.11.2016 г.