

УДК 616.36-008.5-053.31:616.633.937

**Adnan Mohammed Hassan¹, Alan Abdulrahman²,
Raza Hasan Husain³**

Вплив урсодезоксихолевої кислоти на зниження рівня неонатальної непрямой гіпербілірубінемії: рандомізоване контрольоване дослідження

¹Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Sulaimani, head of the department, professor in pediatrics, Sulaimaniyah, Iraq

²Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Sulaimani, lecturer, Sulaimaniyah, Iraq

³Sulaimani Pediatric Teaching Hospital, Senior House Officer, Sulaimaniyah, Iraq

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.3(75):32-37

Гіпербілірубінемія є поширеним і, здебільшого, виліковним станом у новонароджених. Традиційне лікування важкої непрямой гіпербілірубінемії складається з фототерапії та обмінного переливання крові. Деякі препарати, такі як металопорфірин, D-пеніциламін, фенобарбітал, активоване вугілля, клофібрат та жовчні солі, використовувалися для лікування непрямой гіпербілірубінемії, але жоден з них досі не оцінений достатньою мірою для впровадження його в рутинну практику. Важливо оцінити додатковий ефект урсодезоксихолевої кислоти на зниження непрямой гіпербілірубінемії у новонароджених на фототерапії.

Дане дослідження є рандомізованим контрольованим дослідженням новонароджених із непрямую гіпербілірубінемією, які потребували фототерапії і були госпіталізовані до неонатального відділення дитячої клінічної лікарні Сулейманії у період з лютого 2014 року по лютий 2015 року. У дослідження було включено 200 новонароджених, які випадковим чином були розділені на дві групи: група А (n=100) отримувала Урсодіол 10 мг/кг/добу перорально дрібно кожні 12 годин додатково до фототерапії; група В (n=100) отримувала тільки фототерапію. Рівні загального білірубіну в сироватці крові вимірювали кожні 12 годин до досягнення рівня нижче 10 мг/дл, після чого фототерапія припинялася. Проводилось порівняння двох груп щодо загального білірубіну в сироватці крові в різні проміжки часу із застосуванням t-тесту для порівняння середніх і критерію хі-квадрат для таблиць спряженості, при цьому значення p<0,05 вважалося статистично значущим. Середній загальний вміст білірубіну в сироватці крові дітей групи А становив 11,7±1,5, 8,8±1,1 і 7,6±0,9 мг/дл через 12, 24 і 36 годин, відповідно, після початку прийому Урсодіолу і фототерапії, в той час як в групі В ці показники склали 14,6±1,6, 13,2±5,8, 10,2±1,4 і 9,1±0,8 мг/дл через 12, 24, 36 і 48 годин відповідно (p<0,001), а тривалість фототерапії в обох групах була 23,2±5,6 і 41,1±7,2 години відповідно (p<0,001). Урсодезоксихолева кислота володіє адитивним ефектом при поєднанні з фототерапією у новонароджених з непрямую гіпербілірубінемією і скорочує необхідну тривалість фототерапії.

Ключові слова: *непряма гіпербілірубінемія, фототерапія, неонатальна жовтяниця, урсодезоксихолева кислота.*

Вступ

Гіпербілірубінемія у новонароджених визначається як рівень загального білірубіну в сироватці крові (ЗБС) більше 95-го перцентилу за годинною номограмою Бхутані et al. (1999). Гіпербілірубінемія є поширеним і, здебільшого, виліковним станом у новонароджених. Жовтяниця спостерігається протягом першого тижня життя приблизно у 60% доношених і 80% недоношених новонароджених (Amabalavanan and Carlo, 2011). Традиційне лікування важкої непрямой гіпербілірубінемії складається з фототерапії та обмінного переливання крові. Фототерапія, однак, має ряд відомих недоліків, в той час як обмінне переливання крові пов'язане зі значною захворюваністю і навіть смертністю. Ці негативні ефекти вказують на необхідність розробки альтернативних фармакологічних стратегій лікування для некон'югованої гіпербілірубінемії. До сьогоднішнього дня деякі лікарські засоби, такі як металопорфірин, D-пеніциламін, фенобарбітал, активоване вугілля, клофібрат і жовчні солі, використовувалися для лікування непрямой гіпербілірубінемії, але жоден з них досі не оцінений достатньою мірою для впровадження його в рутинну практику (Denpary et al., 2001; Denpary, 2002). Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є жовчною кислотою, яка широко використовується при лікуванні холестатичних захворювань печінки. Вона захищає печінку від окислювального стресу, запобігає апоптозу клітин, стимулює виділення жовчі і пригнічує обтяжливі чинники імунологічних механізмів (Soraci et al., 2005). УДХК

добре переноситься і має обмежені ускладнення в педіатричній практиці (Balistreri, 1997).

Мета даного дослідження полягала в тому, щоб оцінити додаткову дію урсодезоксихолевої кислоти на зниження непрямой гіпербілірубінемії у новонароджених, які отримують фототерапію.

Пацієнти і методи

Це рандомізоване контрольоване дослідження було проведене за участю новонароджених із непрямую гіпербілірубінемією, які були госпіталізовані до неонатального відділення дитячої клінічної лікарні Сулейманії у період з лютого 2014 року по лютий 2015 року. У цілому 200 новонароджених дітей були зараховані в дане дослідження після отримання інформованої згоди батьків і випадковим чином були розподілені на дві групи. Група А (n=100) отримувала Урсодіол (виробництво Італії, 00040 Помеція, Рим) перорально 10 мг/кг/добу дрібно кожні 12 годин додатково до фототерапії, в той час як група В (n=100) отримувала тільки фототерапію. Рівні загального білірубіну в сироватці крові (ЗБС) вимірювали кожні 12 годин до досягнення рівня нижче 10 мг/дл, після чого фототерапія припинялася. Включені новонароджені були доношеними, з вагою, що відповідає віку гестації, віком 3–7 днів, виключно на грудному вигодовуванні, з рівнем загального білірубіну в сироватці крові 14–20 мг/дл і рівнем прямого білірубіну <2 мг/дл. Критеріями виключення були несумісність за резус-фактором або групою крові, недоно-

Таблиця 1

Стать, середній вік і вага дітей досліджуваних груп

Параметри	Група А	Група В	Показник Р
	Середнє ±СВ	Середнє ±СВ	
Вік (дні)	5,4±1,4	5,3±1,5	0,886
Вага (кг)	3,2±0,4	3,1±0,4	0,287
Стать			
Чоловіча	56	51	0,471
Жіноча	44	49	
Усього	100	100	

Таблиця 2

Середні рівні ЗБС в обох групах (мг/дл)

Середній рівень ЗБС	Група А	Група В	Показник Р
На момент госпіталізації	16,3±1,7	16,5±2,9	0,852
Через 12 годин	11,7±1,5	14,6±1,6	0,001
Через 24 години	8,8±1,1	13,2±5,8	0,001
Через 36 годин	7,6±0,9	10,2±1,4	0,001
Через 48 годин	NA	9,1±0,8	

шеність новонароджених, сепсис і немовлята матерів із цукровим діабетом.

У перший день прийому від матерів був отриманий анамнез, включаючи масу тіла при народженні, дані про початок гіпербілірубінемії, сімейний анамнез жовтяниці і причини її виникнення у братів і сестер. Було виконане повне неонатальне обстеження. Лабораторні дані включали наступне: повний аналіз крові, визначення групи крові і резус-фактору, прямого білірубину і рівня загального білірубину в сироватці крові, визначені в обох групах. Для катамнестичної оцінки ЗБС було застосовано мікрометод із забором мікроразків крові з п'ят немовлят. Лампи пристроїв для фототерапії були LED-типу, вони знаходилися на стандартній відстані від пацієнта, і їх період напіврозпаду був не більше 250 годин. Усі отримані дані було проаналізовано за допомогою комп'ютерної програми SPSS (версія 20). Дві групи порівнювали щодо рівня загального білірубину в сироватці в різні періоди часу із використанням t-тесту для порівняння середніх і критерію χ^2 -квадрат для таблиць спряженості. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

Середній вік досліджених новонароджених склав $5,4 \pm 1,4$ дня і $5,3 \pm 1,5$ дня в групі А і групі В відповідно. Жодних істотних відмінностей між двома групами не виявлено ($p = 0,886$). Середня вага склала $3,2 \pm 0,4$ кг і $3,1 \pm 0,4$ кг в групі А і групі В відповідно без статистично значущої різниці ($p = 0,287$). Також не було виявлено статистично значущих відмінностей за статтю між двома групами ($p = 0,471$) (табл. 1).

Середні рівні загального білірубину в сироватці крові в момент госпіталізації в групі А і групі В були $16,3 \pm 1,7$ і $16,5 \pm 2,9$ мг/дл відповідно, без статистично значущої різниці ($p = 0,852$). Загальну оцінку середнього білірубину в сироватці крові і в досліджуваній групі через 12, 24 і 36 годин після госпіталізації наведено в табл. 2. Різниця між середніми рівнями загального білірубину в сироватці у двох групах була статистично значущою через 12, 24 і 36 годин після госпіталізації ($p = 0,001$).

Таблиця 3

Тривалість фототерапії в обох групах

Тривалість	Група А	Група В	Показник Р
Час (год.)	23,2±5,6	41,1±7,2	0,001

Через 36 годин після госпіталізації тільки 8 пацієнтів залишалися в групі А, в той час як в групі В було 93 пацієнти. Через 48 годин після госпіталізації усі пацієнти в групі А припинили фототерапію, при цьому 49 пацієнти групи В все ще продовжували фототерапію (табл. 2).

Було відзначено статистично значущу відмінність між цими двома групами щодо необхідної тривалості фототерапії ($p = 0,001$) (табл. 3).

Що стосується гострих побічних ефектів Урсодіолу, пацієнти були під наглядом під час перебування в стаціонарі; в групі А жодних ускладнень не зареєстровано.

Обговорення

Жодних істотних відмінностей між двома групами щодо середнього віку, середньої ваги і розподілу за статтю не виявлено. Ці висновки збігалися з іншими дослідженнями (Schwartz et al., 2011). Результати даного дослідження показали статистично значуще зниження ЗБС в групі А через 12, 24 і 48 годин після початку прийому Урсодіолу і фототерапії порівняно з групою В, яка перебувала тільки на фототерапії. Про такий адитивний ефект Урсодіолу в зниженні непрямої гіпербілірубінемії у новонароджених повідомляли Nonar et al. з м. Шираз (2015). У більш ранніх звітах досліджувався вплив пероральної УДХК на зниження рівня некон'югованого білірубину (НКБ) у щурів Ганн, і було показано, що УДХК збільшила обіг НКБ за рахунок збільшення його фекальної утилізації (Cuperus et al., 2009). Mendez et al. повідомляли про можливий зв'язок подібного ефекту у гризунів з мальабсорбцією солей жовчних кислот і дійшли висновку, що додавання УДХК і холестерину до раціону знижує ентерогепатичну циркуляцію білірубину (Mendez-Sanchez et al., 1998).

Додавання Урсодіолу призводило до принаймні 18-годинного зменшення тривалості фототерапії у новонароджених, які страждають від непрямої гіпербілірубінемії, швидше за все, за рахунок збільшення обігу НКБ у вигляді фекальної утилізації. Цей висновок збігався з висновком Nonar et al. (2015). Більше того, Palmela et al. у дослідженні *in vitro* встановили, що УДХК захищає ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єру в організмі людини від руйнування за допомогою НКБ (Palmela et al., 2015).

Жодних побічних ефектів УДХК протягом періоду дослідження не відзначено. Інші дослідження також підтвердили безпеку УДХК у дітей (Balistreri, 1997). Однак необхідні подальші дослідження для вивчення довгострокових несприятливих ефектів УДХК.

Висновки

Додавання оральної УДХК до фототерапії при лікуванні неонатальної непрямої гіпербілірубінемії буде дуже ефективним у зниженні гіпербілірубінемії та зменшенні тривалості фототерапії.

Список літератури приводиться в оригінальній статті.

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на снижение уровня неонатальной непрямой гипербилирубинемии: рандомизированное контролируемое исследование

Adnan Mohammed Hassan¹, Alan Abdulrahman², Raza Hasan Husain³

¹Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Sulaimani, head of the department, professor in pediatrics, Sulaimaniyah, Iraq

²Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Sulaimani, lecturer, Sulaimaniyah, Iraq

³Sulaimani Pediatric Teaching Hospital, Senior House Officer, Sulaimaniyah, Iraq

Гипербилирубинемия является распространенным и, преимущественно, излечимым состоянием у новорожденных. Традиционное лечение тяжелой непрямой гипербилирубинемии состоит из фототерапии и обменного переливания крови. Некоторые препараты, такие как металлопорфирин, D-пеницилламин, фенобарбитал, активированный уголь, клофибрат и желчные соли, использовались для лечения непрямой гипербилирубинемии, но ни один из них до сих пор не оценен в достаточной мере для внедрения его в рутинную практику. Важно оценить дополнительный эффект урсодезоксихолевой кислоты на снижение непрямой гипербилирубинемии у новорожденных на фототерапии.

Данное исследование является рандомизированным контролируемым исследованием новорожденных с непрямой гипербилирубинемией, которые требовали фототерапии и были госпитализированы в неонатальное отделение детской клинической больницы Сулеймани за период с февраля 2014 года по февраль 2015 года. В исследование было включено 200 новорожденных, которые случайным методом были разделены на две группы: группа А (n=100) получала Урсодиол 10 мг/кг/сут перорально дробно каждые 12 часов дополнительно к фототерапии; группа В (n=100) получала только фототерапию. Уровни общего билирубина в сыворотке крови измеряли каждые 12 часов до достижения уровня ниже 10 мг/дл, после чего фототерапия прекращалась. Проводилось сравнение двух групп по общему билирубину в сыворотке крови в разные промежутки времени с применением t-теста для сравнения средних и критерия хи-квадрат для таблиц сопряженности, при этом значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Среднее общее содержание билирубина в сыворотке крови детей группы А составило $11,7 \pm 1,5$, $8,8 \pm 1,1$ и $7,6 \pm 0,9$ мг/дл через 12, 24 и 36 часов соответственно после начала приема Урсодиола и фототерапии, в то время как в группе В эти показатели составили $14,6 \pm 1,6$, $13,2 \pm 5,8$, $10,2 \pm 1,4$ и $9,1 \pm 0,8$ мг/дл через 12, 24, 36 и 48 часов соответственно ($p < 0,001$), а длительность фототерапии в обеих группах была $23,2 \pm 5,6$ и $41,1 \pm 7,2$ часа соответственно ($p < 0,001$). Урсодезоксихолевая кислота обладает аддитивным эффектом в сочетании с фототерапией у новорожденных с непрямой гипербилирубинемией и сокращает необходимую длительность фототерапии.

Ключевые слова: непрямая гипербилирубинемия, фототерапия, неонатальная желтуха, урсодезоксихолевая кислота.

Adnan Mohammed Hassan^{1*}, Alan Abdulrahman², Raza Hasan Husain³

Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized controlled trial

¹Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Sulaimani, head of the department, professor in pediatrics, Sulaimaniyah, Iraq

²Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Sulaimani, lecturer, Sulaimaniyah, Iraq

³Sulaimani Pediatric Teaching Hospital, Senior House Officer, Sulaimaniyah, Iraq

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.2(74):56-61; doi 10.15574/SP.2016.74.56

Hyperbilirubinemia is a common and, in most cases, a benign problem in neonates. Conventional treatment for severe indirect hyperbilirubinemia consists of phototherapy and exchange transfusion. Several drugs like Metalloporphyrins, D-pencillamine, henobarbital, activated charcoal, clofibrate, and bile salts have been used for the treatment of indirect hyperbilirubinemia, but none of them has yet been evaluated sufficiently to allow routine application. To assess the additive effect of Ursodeoxycholic Acid on reducing indirect hyperbilirubinemia in neonates under phototherapy. This study is a randomized controlled trial on neonates with indirect hyperbilirubinemia who required phototherapy; admitted to neonatal care unit of Sulaimani Pediatric Teaching Hospital during the period of February 2014 to February 2015. 200 neonates were enrolled in this study and randomly divided into two groups, group A (n=100) received Ursodiol 10 mg/kg/day orally divided 12 hourly in addition to phototherapy, while group B (n=100) received only phototherapy. Total serum bilirubin levels were measured every 12 hours until reaching to below 10mg/dl and then phototherapy was stopped. The two groups were compared regarding total serum bilirubin at different time points using t-test for comparison of means and Chi-square test for contingency tables, and ($p < 0.05$) was considered statistically significant. The mean total serum bilirubin in group A was 11.7 ± 1.5 , 8.8 ± 1.1 , and 7.6 ± 0.9 mg/dl at 12, 24 and 36 hours respectively, after the beginning of Ursodiol and phototherapy, while these measures were 14.6 ± 1.6 , 13.2 ± 5.8 , 10.2 ± 1.4 and 9.1 ± 0.8 mg/dl at 12, 24, 36 and 48 hours respectively in group B ($p < 0.001$), and the duration of phototherapy in both group A and group B were 23.2 ± 5.6 and 41.1 ± 7.2 hours respectively ($p < 0.001$). Ursodeoxycholic Acid has an additive effect if used with phototherapy in the neonate with indirect hyperbilirubinemia and reduces the time needed for phototherapy.

Keywords: Indirect hyperbilirubinemia, phototherapy and neonatal jaundice, Ursodeoxycholic acid.

Introduction

Hyperbilirubinemia in neonates is defined as a total serum bilirubin (TSB) >95th percentile on the hour-specific Bhutani nomogram (Bhutani et al., 1999). Hyperbilirubinemia is a common and, in most cases, benign problem in neonates. Jaundice is observed during the first week of life in approximately 60% of term infants and 80% of preterm infants (Amabalavanan and Carlo, 2011).

Conventional treatment for severe indirect hyperbilirubinemia consists of phototherapy and exchange transfusion. Phototherapy, however, has several known disadvantages while exchange transfusion is associated with a significant morbidity, and even mortality. These harmful effects indicate the need to develop alternative pharmacological treatment strategies for unconjugated hyperbilirubinemia. Up till now,

* Corresponding Author's Email: adnan_alhamwandi@yahoo.co.uk; Mobile: (+) 964 770 2591646

Надійний
оверіг
печінки!

УкрЛІВ® —

сучасний гепатопротектор
комплексної дії

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія



Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми, тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumfarm.com


Kusum

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

УКРЛІВ® Р.П. МОЗ України № UA/11750/02/01 від 11.10.11 р. Склад. Діючі речовини: урсодіоксикольова кислота; 5 мл суспенсії містить урсодіоксикольової кислоти 250 мг; суспенсія оральна. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Показання. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. Побічні реакції. Порухи з боку шлунково-кишкового тракту, порушення з боку печінки та жовтого міхура, реакції гіперчутливості.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

several drugs like metalloporphyrins, D-pencillamine, phenobarbital, activated charcoal, clofibrate, and bile salts have been used for the treatment of indirect hyperbilirubinemia, but none of them has yet been evaluated sufficiently to allow routine application (Dennerly et al., 2001; Dennerly, 2002). Ursodeoxycholic Acid (UDCA) is a bile acid which is widely used in treatment of cholestatic liver disorders. It protects the liver against oxidative stress, prevents cell apoptosis, stimulates the bile flow, and suppresses the confounding factors in immunological mechanisms (Copaci et al., 2005). UDCA is well tolerated and has limited complications in pediatric (Balistreri, 1997).

The aim of this study was to assess the additive effect of Ursodeoxycholic Acid on reducing indirect hyperbilirubinemia in neonates receiving phototherapy.

Patients and method

This randomized controlled study was done on newborns with indirect hyperbilirubinemia who were admitted to the neonatal care unit in Sulaimani Pediatric Teaching Hospital from February 2014 to February 2015. A total of 200 neonates were enrolled in this study after taking informed consent from their parents; and randomly divided into two groups. Group A (n=100) with received Ursodiol (made in Italy number 00040 Pomezia Rome company) orally 10 mg/kg/day divided 12 hourly in addition to phototherapy, while group B (n=100) received only phototherapy. Total serum bilirubin (TSB) levels were measured every 12 hours until reaching below 10mg/dl and then phototherapy was stopped. Included neonates were term, with weight appropriate for gestational age, 3–7 days old, exclusive breast-fed, having total serum bilirubin level of 14–20 mg/dl and direct bilirubin level <2mg/dl. Exclusion criteria were; Rh or ABO incompatibility, premature neonates, sepsis and infants of diabetic mothers.

On the first day of admission, history including birth weight, the onset of hyperbilirubinemia, the family history of jaundice and their cause in other siblings were taken from all mothers. Complete neonatal examination was performed. Laboratory data included the followings: complete blood count, blood group and Rh, direct bilirubin and total serum bilirubin were done for both groups. For follow up TSB estimation; micro method was used by taking micro blood samples from the heel of the babies. The lamps of the phototherapy devices were LED type and they were at a standard distance from the patient, and their half lives were not more than 250 hours. All data analyzed using SPSS (version 20) software computer program. The two groups were compared regarding total serum bilirubin at different time points using t-test for comparison of means and Chi-square test for contingency tables. P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean age of the studied neonates was 5.4±1.4 days and 5.3±1.5 days in group A and group B respectively. No significant difference was found between the two groups

Table 1

Gender, mean age and weight of the studied groups

Characteristics	Group A Mean ± SD	Group B Mean ± SD	P value
Age (day)	5.4±1.4	5.3±1.5	0.886
Wt (kg)	3.2±0.4	3.1±0.4	0.287
Gender			
Male	56	51	0.471
Female	44	49	
Total	100	100	

Table 2

Mean TSB in both groups

Mean of TSB(mg/dl)	Group A	Group B	P value
On admission	16.3±1.7	16.5±2.9	0.852
After 12 hours	11.7±1.5	14.6±1.6	0.001
After 24 hours	8.8±1.1	13.2±5.8	0.001
After 36 hours	7.6±0.9	10.2±1.4	0.001
After 48 hours	NA	9.1±0.8	

Table 3

Duration of phototherapy in both groups

Duration	Group A	Group B	P value
Time in hours	23.2±5.6	41.1±7.2	0.001

(p=0.886). The mean weight was 3.2±0.4 kg and 3.1±0.4 kg in group A and group B respectively, without statistically significant difference (p=0.287). There was no statistically significant difference across gender between the two groups (p=0.471), table 1.

The mean total serum bilirubin at the time of hospitalization in group A and group B were 16.3±1.7 and 16.5±2.9 mg/dl respectively, without statistically significant difference (p = 0.852). The mean total serum bilirubin estimation in both studied group at 12, 24 and 36 hours after hospitalization is presented in Table 2. The difference between the mean total serum bilirubin in the two groups was statistically significant at 12, 24 and 36 hours after hospitalization (P=0.001).

Thirty six hours after hospitalization only 8 patients were remaining in group A while 93 patients were remaining in group B; 48 hours after hospitalization, all patient in group A stopped phototherapy; while 49 cases were still under phototherapy in group B, table 2.

There was a statistically significant difference between the two groups regarding the time of phototherapy needed (p=0.001), table 3.

Regarding acute adverse effects of Ursodiol, the patients were followed up during staying in hospital; no complications were reported in group A.

Discussion

There was no significant difference between the two groups regarding the mean age, mean weight and gender distribution; these findings were similar to other studies elsewhere (Schwartz et al., 2011). The results of this study showed statistically significant reduction in TSB in group A, at 12, 24 and 48 hours after starting Ursodiol and phototherapy, in comparison with group B who was on phototherapy alone. Such additive effect of Ursodiol in reducing indirect hyperbilirubinemia in neonates was reported by Honar et al. from Shiraz (Honar et al., 2015). Earlier reports investigated the effect of oral UDCA in lowering unconjugated bilirubin (UCB) in Gunn rats, showed that UDCA increased UCB turnover through increasing its fecal disposal (Cuperus et al., 2009). Mendez et al reported a similar effect in rodents probably by causing bile salt malabsorption and concluded that dietary UDCA and cholesterol induce enterohepatic cycling of bilirubin (Mendez-Sanchez et al., 1998).

The addition of Ursodiol lead to at least 18-hours reduction in the duration of phototherapy in the neonates suffering from indirect hyperbilirubinemia most probably by increasing unconjugated bilirubin turnover through its fecal disposal; this finding was similar to that of Honar et al. (2015). Furthermore; Palmela et al in an *in-vitro* study found that

UDCA protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by UCB (Palmela et al., 2015).

There were no adverse effects of UDCA during the study period; other studies also confirmed the safety of UDCA in children (Balistreri, 1997). However for long term adverse effects of UDCA further studies are needed.

Conclusion

In conclusion, the addition of oral UDCA to phototherapy in the treatment of neonatal indirect hyperbilirubinemia will be highly effective in reduction of hyperbilirubinemia as well as the time period required for phototherapy.

REFERENCES

- Amabalavanan N, Carlo WA (2011). Jaundice and hyperbilirubinemia in newborn. In: Kliegman, Stanton, St.Geme, Schor, Behrman(Eds). Nelson's Text book of Pediatrics;19th edition; Philadelphia. Elsevier Saunders.603—607
- Balistreri WF (1997). Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. J Pediatr Gastroenterol Nutr. May;24(5):573—89
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM (1999). Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics; 103:6.
- Copaci I, Micu L, Iliescu L, Voiculescu M (2005). New Therapeutical Indications of Ursodeoxycholic Acid. Romanian Journal of Gastroenterology, September Vol.14 No.3, 259—266
- Cuperus FJ, Hafkamp AM, Havinga R, Vitek L, Zelenka J, Tiribelli C, Ostrow JD, Verkade HJ (2009). Effective treatment of unconjugated hyperbilirubinemia with oral bile salts in Gunn rats. Gastroenterology. Feb;136(2):673—82.e1.
- Denery PA (2002). Pharmacological interventions for the treatment of neonatal. Semin Neonatol. Apr;7(2):111—9.
- Denery PA, Seidman DS, Stevenson DK (2001). Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med; 344:581.
- Honar N; Saadi E G; Saki F; Pishva N; Shakibazad N; Teshnizi SH (2015). Effect of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated With Phototherapy: A Randomized Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr May 25. Epub 2015 May 25. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000000874>.
- Mendez-Sanchez N, Brink MA, Paigen B, Carey MC (1998). Ursodeoxycholic acid and cholesterol induce enterohepatic cycling of bilirubin in rodents. Gastroenterology. Sep;115(3):722—32.
- Palmela I, Correia L, Silva R, Sasaki H, Kim K, Brites D, Maria A. Brito (2015). Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study. Front Neurosci.; 9: 80.
- Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM (2011). Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. Pediatr Emerg Care. Sep;27(9): 884—9.

НОВОСТИ

Раскрыт ранее неизвестный секрет образования грудного молока

В ходе эволюции представители класса млекопитающих, к которым относятся и люди, выработали уникальный метод питания потомства молоком самок. И лишь сейчас ученые обнаружили, что в период лактации в клетках молочной железы число ядер удваивается.

С точки зрения эволюции появления лактации у самок млекопитающих было огромной удачей, обеспечивающей повышенную выживаемость потомства у представителей этого класса.

Женщинам и самкам различных видов животных не нужно приносить пищу своим детям, как это делают, например, птицы — все необходимые питательные вещества сосредоточены в их грудном молоке, которое может вырабатываться в молочных железах на протяжении нескольких дней даже в отсутствие пищи. Это и обеспечивало достаточно высокую выживаемость потомства млекопитающих.

Ученые давно установили, что накануне родов в тканях молочных желез под воздействием определенных гормонов происходят специфические изменения, которые способствуют выработке молока.

А австралийским ученым из Института медицинских исследований имени Уолтера и Элизы Холл

в Мельбурне (Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research) удалось совершить научное открытие фундаментального характера, относящееся к тайне выработки грудного молока.

С помощью созданного ими метода трехмерной электронной микроскопии ученые смогли заглянуть «внутрь» клеток молочной железы представительниц 5 видов млекопитающих, включая людей. Так они обнаружили, что в конце беременности перед родами в большинстве таких клеток появляется второе дополнительное ядро.

На протяжении всего периода лактации или кормления грудью число ядер в клетках молочных желез женщин и самок 4-х видов млекопитающих неизменно равно 2.

Это необычное «удвоение» способствует повышению активности обмена веществ в клетках, увеличению объема вырабатываемого молока и насыщению его множеством питательных веществ, столь необходимых растущему организму ребенка или детеныша животного.

А после прекращения лактации число ядер в клетках молочной железы быстро возвращается к обычному показателю — одно ядро на одну клетку.

Источник: med-expert.com.ua