

О.В. Захарова

Независимый исследователь

Актуальность, полнота и качество доказательств применения урсодезоксихолевой кислоты при гипербилирубинемии новорожденных

Автор, ответственный за переписку:

Захарова Олеся Владимировна, специалист по методологии систематических обзоров, неонатолог, Российская Федерация

E-mail: peditrics_rus@mail.ru

Обоснование. Наивысшими доказательствами эффективности и безопасности методов лечения, применяемых в клинической практике, считаются систематические обзоры. Достоверность результатов и выводов систематических обзоров напрямую связана с их качеством. **Цель исследования** — оценить актуальность, полноту и методологическое качество опубликованных систематических обзоров, посвященных оценке эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для лечения гипербилирубинемии новорожденных. **Материалы и методы исследования.** Проведено метаэпидемиологическое методологическое исследование. Поиск источников доказательств выполнен в ноябре 2023 г. в специализированных базах данных MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), LILACS, CNKI, LENS.ORG, eLibrary.Ru, в реестрах ClinicalTrials.gov, ICTRP, ISRCTN, PROSPERO, а также в поисковиках Google Академия и Google. Дополнительно просмотрены списки литературы и цитирования отобранных публикаций. В исследование включены только систематические обзоры и рандомизированные клинические испытания. Поиск исследований выполнен для оценки актуальности и полноты систематических обзоров. Систематический обзор признан актуальным, если в его анализ включены наиболее новые исследования. Систематический обзор признан полным, если в его анализ включены все идентифицированные исследования, которые соответствуют критериям включения, заданным авторами обзоров, и опубликованы не позднее даты последнего поиска, проведенного авторами обзоров. Методологическое качество систематических обзоров оценено при помощи вопросника AMSTAR-2. **Результаты.** В результате поиска определены 4 систематических обзора и 23 рандомизированных исследования. Во всех обзорах оценивалось влияние УДХК в сочетании с фототерапией на уровень общего сывороточного билирубина, длительность фототерапии и частоту нежелательных явлений (например, жидкий стул, рвота, сыпь) по сравнению с проведением только фототерапии и/или плацебо. Все систематические обзоры опубликованы в течение последних двух лет, однако уже утратили свою актуальность. В каждом обзоре имеются пропущенные исследования и/или исходы. Методологическое качество обзоров признано чрезвычайно низким. **Заключение.** Учитывая перечисленные недостатки систематических обзоров, к их результатам и выводам следует относиться с осторожностью. С целью получения наиболее точных и достоверных доказательств необходимо проведение нового систематического обзора.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, гипербилирубинемия, новорожденный, метаэпидемиологическое исследование, систематический обзор, AMSTAR-2

Для цитирования: Захарова О.В. Актуальность, полнота и качество доказательств применения урсодезоксихолевой кислоты при гипербилирубинемии новорожденных. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):102–110. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2739>

ОБОСНОВАНИЕ

Традиционным лечением гипербилирубинемии новорожденных является фототерапия. Появившись в начале 1960-х гг., она до сих пор остается наиболее простым методом снижения токсичности билирубина. Однако в случае неэффективности (например, при высокой скорости прироста билирубина), неправильного применения (при несоблюдении техники эксплуатации ламп), недоступности (при необходимости лечения вне стационара или в наименее экономически развитых регионах), а также в свете появления данных о связи с серьезными заболеваниями (эпилепсией [1, 2], лейкемией [3]) как альтернатива или дополнение интерес представляет фармакотерапия.

В научной литературе имеются упоминания более чем о 10 препаратах [4]. Одним из них является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В российских реко-

мендациях 2017 г. применение УДХК не рекомендовано для лечения гипербилирубинемии новорожденных в силу отсутствия достаточных данных об эффективности и безопасности [5]. Однако с тех пор опубликованы новые исследования и систематические обзоры.

Систематические обзоры считаются наивысшими доказательствами, дающими наиболее объективную оценку эффектов различных вмешательств, применяемых в клинической практике. По недавним подсчетам, количество публикуемых систематических обзоров за последние десятилетия возросло многократно: от 4 обзоров в день в 2000 г. до 80 обзоров в день в 2019 г. [6]. К сожалению, качество публикуемых обзоров, включая Кокрейновские, не всегда соответствует высоким стандартам [7, 8]. Следовательно, достоверность результатов и выводов некоторых из них остается под вопросом.

Цель исследования

В настоящем исследовании планируется провести системную оценку имеющихся доказательств, а именно оценить актуальность, полноту и методологическое качество опубликованных систематических обзоров, посвященных изучению эффективности УДХК для лечения гипербилирубинемии новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено метаэпидемиологическое методологическое исследование. Оформление выполнено в соответствии с международными рекомендациями надлежащей публикационной практики PRISMA, адаптированными для исследований подобного дизайна [9].

Критерии включения

В исследование включены систематические обзоры, посвященные оценке эффективности УДХК при гипербилирубинемии новорожденных.

Обзоры считались систематическими, если в публикации имелись исследовательский вопрос, критерии включения и исключения источников, выполненный поиск источников не менее чем в двух базах данных, а также оценка риска смещений при помощи любого общепринятого инструмента и вывод, сформулированный на основе результатов включенных исследований.

Для оценки актуальности и полноты систематических обзоров дополнительно проведен поиск рандомизированных и псевдорандомизированных исследований. Рандомизированные и псевдорандомизированные исследования определены как исследования, в которых распределение участников по группам достоверно или вероятно проводилось случайным образом [10].

Гипербилирубинемия новорожденных определена как повышение уровня билирубина крови выше нормативных значений у детей 0–28 сут жизни в соответствии с международными или локальными стандартами.

Исходы, оцениваемые как показатели эффективности УДХК, и вмешательства, с которыми проводилось сравнение эффекта УДХК, не конкретизированы и приняты, как определено авторами обзоров.

Поиск источников доказательств

В сентябре 2023 г. проведен предварительный поиск источников доказательств в двух базах данных: MEDLINE (PubMed) и CENTRAL. Идентифицировано 2 систематических обзора и 8 рандомизированных исследований. Выполнен интеллектуальный анализ текстов отобранных публикаций: заголовков, аннотаций, ключевых слов и предметных рубрик (MeSH), а также анализ сетей совпадения слов с целью выявления наиболее важных терминов и словосочетаний (R v. 4.1.2 [11] и программный пакет litsearcher [12]). Учитывая данные анализа, стратегия поиска была скорректирована.

Итоговый поиск проведен в ноябре 2023 г. в специализированных базах данных (MEDLINE, CENTRAL, CDSR, LILACS, CNKI, LENS.ORG, eLibrary.Ru), в регистрах (ClinicalTrials.gov, ICTRP, ISRCTN, PROSPERO), а также в поисковиках Google Академия и Google. Дополнительно просмотрены списки литературы и цитирования отобранных публикаций. Анализ цитирований проведен в ноябре 2023 г. в Google Академия.

При поиске источников не применялись какие-либо ограничения и фильтры. Для перевода публикаций с иностранных языков (кроме английского) использован онлайн-переводчик DeepL Translate. Полная стратегия поиска доступна в приложении к статье (https://gitflr.ru/project/olesya_z/udca_study).

Olesya V. Zakharova

Independent researcher

Rationale, completeness and quality of evidence for the use of ursodeoxycholic acid in neonatal hyperbilirubinemia

Background. Systematic reviews are considered the highest evidence of the effectiveness and safety of treatment methods used in clinical practice. The veracity of a results and conclusions of systematic reviews is directly related to their quality. **The aim of the study is** an assessment of the currency, completeness and methodological quality of published systematic reviews on the evaluation of the effectiveness of ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. **Materials and methods.** A meta-epidemiological methodological study was conducted. The search for evidence sources was performed in November 2023 in the specialized databases MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), LILACS, CNKI, LENS.ORG, eLibrary.Ru, in registers ClinicalTrials.gov, ICTRP, ISRCTN, PROSPERO, as well as in the Google Academy and Google search engines. Additionally, the lists of references and citations of selected publications have been reviewed. Only systematic reviews and randomized clinical trials are included in the study. The search was carried out to assess the currency and completeness of systematic reviews. A systematic review is considered currency if the most recent studies are included in its analysis. A systematic review is considered complete if its analysis includes all identified studies that meet the inclusion criteria set by the review authors and are published no later than the date of the last search conducted by the review authors. The methodological quality of the systematic reviews was assessed using the AMSTAR-2 tool. **Results.** As a result of the search, 4 systematic reviews and 23 randomized trials were identified. All reviews evaluated the effect of UDCA in combination with phototherapy on the level of total serum bilirubin, the duration of phototherapy and the frequency of adverse events (for example, loose stools, vomiting, rash) compared with phototherapy alone and/or placebo. All systematic reviews have been published over the past two years, but have already lost their currency. There are missing studies and/or outcomes in each review. The methodological quality of the reviews was found to be extremely low. **Conclusion.** Given the listed shortcomings of systematic reviews, their results and conclusions should be treated with caution. In order to obtain the most accurate and reliable evidence, a new systematic review is needed.

Key words: ursodeoxycholic acid; hyperbilirubinemia, newborn, meta-epidemiological study, systematic review, AMSTAR-2

For citation: Zakharova Olesya V. Rationale, completeness and quality of evidence for the use of ursodeoxycholic acid in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):102–110. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2739>

Отбор источников доказательств

Удаление дубликатов и просмотр библиографических записей выполнен в приложении Zotero (версия 6.0.30, 2023). Просмотр заголовков и аннотаций, а также полнотекстовых статей проведен дважды. При возникновении расхождений проводилась дополнительная сверка с критериями включения и обращением к дополнительным материалам — полнотекстовым статьям, приложениям и протоколам.

Извлечение данных

Извлечение данных проведено в заранее подготовленную электронную таблицу. Из систематических обзоров извлекались библиометрические характеристики (заголовок, имя автора, год публикации, журнал), дата последнего поиска, критерии включения и исключения публикаций, описание вмешательства, список включенных в обзор исследований, оцененные исходы, полученные результаты и выводы. Из исследований извлекались библиометрические характеристики, критерии включения участников, описание вмешательства и оцененные исходы. После заполнения таблицы выполнена повторная проверка данных.

Оценка актуальности и полноты систематических обзоров

Актуальность систематических обзоров определялась наличием среди всех включенных в обзор исследований наиболее новых клинических испытаний [13]. Обзор признан актуальным, если с даты последнего поиска, проведенного авторами обзора, и до текущего момента (ноябрь 2023 г.) не опубликовано никаких других новых подходящих исследований.

Полнота систематических обзоров определялась наличием среди всех включенных в обзор исследований всех идентифицированных в рамках текущего проекта исследований [13]. Обзор признан полным, если все идентифицированные, подходящие и опубликованные

не позднее даты последнего поиска, проведенного авторами обзоров, исследования включены в систематический обзор.

Полнота систематических обзоров оценена на нескольких уровнях.

1. Уровень исследований: оценено количество подходящих включенных или пропущенных исследований.
2. Уровень исходов: оценено количество подходящих оцененных включенных или пропущенных исходов во включенных исследованиях.

Для визуальной оценки актуальности и полноты систематических обзоров составлены матрицы цитирования.

Оценка качества систематических обзоров

Методологическое качество систематических обзоров оценено при помощи вопросника AMSTAR-2 [14, 15]. Вопросник предназначен для оценки обзоров, посвященных изучению эффективности лечебных и профилактических вмешательств. Вопросник состоит из 16 вопросов с возможными вариантами ответов: да, частичное да и нет. Итоговая оценка общей достоверности результатов формируется исходя из количества критических и некритических недостатков, выявленных на этапах подготовки и выполнения обзоров, и категоризируется как высокая, умеренная, низкая и чрезвычайно низкая.

Синтез результатов

Результаты настоящего исследования описаны в тексте, а также представлены в форме таблиц и инфографики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска

В результате итогового поиска определено 4 систематических обзора [16–19] и 23 рандомизированных исследования [20–42]. Процесс отбора источников доказательств представлен на схеме (рис. 1).



Рис. 1. Схема отбора источников доказательств
Fig. 1. Scheme for selecting sources of evidence

Характеристика систематических обзоров

Обзоры выполнены авторами из Финляндии (Kuitunen I. и соавт., 2022) [16], Италии (Lazarus G. и соавт., 2022) [17], Саудовской Аравии (Huseynova R.A., 2022) [18] и Китая (Wang G. и соавт., 2023) [19]. Во всех обзорах оценено влияние УДХК в сочетании с фототерапией на уровень общего сывороточного билирубина, продолжительность фототерапии и частоту нежелательных явлений в сравнении с фототерапией $\pm$ плацебо при гипербилирубинемии у доношенных [17, 18] или доношенных и поздних недоношенных детей [16, 19] без факторов риска. Только в одном обзоре [16] планировалось дополнительно оценить применение УДХК у детей с ABO/Rh-изоиммунизацией, однако этого не удалось осуществить в связи с тем, что авторы не смогли найти ни одного релевантного исследования.

Во всех обзорах проведен анализ исключительно рандомизированных исследований. Количество включенных исследований составило 6 [16], 8 [17], 7 [18] и 4 [19], количество выполненных метаанализов — 2 [16], 7 [17], 5 [18] и 4 [19] соответственно. В каждом обзоре были получены статистически значимые результаты, однако сформулированы противоречащие друг другу выводы и рекомендации. Например, в обзоре G. Lazarus и соавт. (2022) [17] применение УДХК в клинической практике как дополнение к фототерапии считалось возможным, а в обзоре R.A. Huseynova (2022) [18] — наоборот, нежелательным в связи с отсутствием данных о долгосрочных эффектах.

Актуальность систематических обзоров

По результатам исследования все систематические обзоры признаны неактуальными к настоящему времени. Последний поиск источников доказательств авторами обзоров проведен в феврале [19], июне [18], августе [17] и сентябре [16] 2021 г. С тех пор опубликовано 3 новых подходящих исследования.

Полнота систематических обзоров

По результатам исследования все систематические обзоры признаны неполными. В каждом обзоре имеются пропущенные исследования и/или пропущенные исходы (см. таблицу и рис. 2).

Так, наибольшее количество пропущенных исследований отмечено в обзоре G. Wang и соавт. (2023) — 7, наименьшее — в обзоре G. Lazarus и соавт. (2022) — 2. В обзоре R.A. Huseynova (2022) пропущенных исследований нет, зато имеются пропущенные исходы: в метаанализ по оценке длительности фототерапии не включены

данные из 2 исследований, включенных в этот обзор, и причина этому не указана. Интересно, что в обзорах I. Kuitunen и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) при оценке частоты нежелательных явлений заявлено об отсутствии релевантной информации во включенных исследованиях, хотя эти данные в публикациях имеются.

Методологическое качество систематических обзоров

Методологическое качество систематических обзоров в соответствии с AMSTAR-2 признано чрезвычайно низким (рис. 3). В обзорах выявлены критические недостатки:

- отсутствие обоснования отклонений от протокола [17–19];
- недостаточно проработанный поиск источников доказательств [16–19];
- отсутствие списка исключенных исследований [16, 17, 19];
- неправильное применение методологии оценки риска систематической ошибки в исследованиях [16];
- неверные методы статистического обобщения результатов исследований в метаанализе [18, 19];
- отсутствие обсуждения влияния риска смещения в исследованиях на полученные результаты [17, 19].

Другие недостатки систематических обзоров

Во всех обзорах выполнено несколько метаанализов. Однако полученные результаты в обзорах различаются. Это обусловлено не только разным количеством включенных исследований и, как приведено выше, разным количеством пропущенных подходящих исследований и исходов, но и включением неподходящих исследований, ошибками в извлечении данных и особенностями статистического обобщения результатов исследований.

Примеры выявленных ошибок представлены ниже.

- Включение неподходящих исследований. В обзорах G. Lazarus и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) заявлено об оценке применения УДХК у новорожденных без факторов риска, однако среди включенных исследований имеются работы, где наряду с доношенными участвовали недоношенные [26] и дети с ABO-изоиммунизацией, кефалогематомой и сепсисом [35, 36].
- Включение неподходящих данных. В обзоре I. Kuitunen и соавт. (2022) оценена разница средних значений общего билирубина между группами испытуемых, однако в метаанализе наряду с данными включенных исследований об уровне общего билирубина исполь-

Таблица. Включенные и пропущенные исследования и исходы в систематических обзорах

Table. Included and omitted studies and outcomes in systematic reviews

Автор	Включенные исследования, кол-во	Пропущенные исследования, кол-во	Включенные исследования, но пропущенные исходы, кол-во	Включенные, неподходящие исследования, кол-во
Kuitunen I. и соавт., 2022 [16]	6	4	5 (нежелательные явления)	0
Lazarus G. и соавт., 2022 [17]	8	2	3 (нежелательные явления)	2
Huseynova R.A., 2022 [18]	7	0	2 (длительность фототерапии)	0
Wang G. и соавт., 2023 [19]	4	7	3 (нежелательные явления)	1

	Hasan et al. 2015	Honar et al. 2016	Jafari et al. 2018	Shahramian et al. 2019	Mirzarahimi et al. 2019	El-Gendy et al. 2019	Akefi et al. 2020	Behairy et al. 2020	Dhillon et al. 2019	Gharehbaghi et al. 2020	Ughasoro et al. 2019	Bhardwaj et al. 2020	
Уровень билирубина													
Исход имеется?	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	
Kuitunen et al. 2022	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	—	NA	
Lazarus et al. 2022	+	+	±	±	0	+	+	0	NA	±/?	NA	+/?	
Huseynova 2022	+	+	+	+	—	+	+	+	NA	—	—	—	
Wang et al. 2023	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+/?	NA	
Длительность фототерапии													
Исход имеется?	+	+	—	—	+	+	+	—	+	—	—	—	
Kuitunen et al. 2022	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	—	NA	
Lazarus et al. 2022	+	+	±	±	0	+	+	0	NA	±/?	NA	+/?	
Huseynova 2022	+	+	+	+	—	+	+	+	NA	—	—	—	
Wang et al. 2023	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+/?	NA	
Частота побочных эффектов													
Исход имеется?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	
Kuitunen et al. 2022	+	+	0	+	0	+	+	0	0	+	—	NA	
Lazarus et al. 2022	+	+	±	±	0	+	+	0	NA	+/?	NA	+/?	
Huseynova 2022	+	+	+	+	—	+	+	+	NA	—	—	—	
Wang et al. 2023	+	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+/?	NA	
Условные обозначения:													
+	— исследование включено в обзор					NA	— неприменимо (not applicable)						
—	— исследование исключено из обзора						— исход указан и/или включен в обзор						
±	— исследование включено, но исключено из метаанализа						— исход отсутствует / исход не включен						
+/?	— исследование включено, но не соответствует критериям включения						— исход пропущен						
0	— исследование пропущено						— неподходящее исследование						

Рис. 2. Матрица оценки полноты систематических обзоров

Fig. 2. Matrix for evaluating the completeness of systematic reviews

Важность	№	Вопрос	Kuitunen et al. 2022	Lazarus et al. 2022	Huseynova 2022	Wang et al. 2023
	1	Учтены ли в вопросах исследования и критериях включения в обзор компоненты RICO?	Да	Да	Да	Да
Критическая	2	Четко ли указано, что методы были выбраны до проведения обзора, а также обоснованы ли в обзоре значимые отклонения от протокола?	Да	Частичное да	Частичное да	Частичное да
	3	Объяснили ли авторы обзора свой выбор дизайна исследований для включения в обзор?	Нет	Нет	Да	Нет
Критическая	4	Использовали ли авторы обзора комплексную стратегию поиска литературы?	Частичное да	Нет	Нет	Нет
	5	Проводили ли авторы обзора параллельный отбор исследований?	Да	Да	Нет	Да
	6	Выполняли ли авторы обзора извлечение данных параллельно?	Да	Да	Нет	Нет
Критическая	7	Представили ли авторы обзора список исключенных исследований и обосновали ли сделанные исключения?	Нет	Нет	Да	Нет
	8	Достаточно ли подробно авторы обзора описали включенные исследования?	Частичное да	Нет	Да	Нет
Критическая	9	Использовали ли авторы обзора адекватные методы для оценки риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях, которые были включены в обзор?	Нет	Да	Да	Да
	10	Указали ли авторы обзора источники финансирования исследований, включенных в обзор?	Да	Нет	Нет	Нет
Критическая	11	Если был проведен метаанализ, использовали ли авторы обзора соответствующие методы статистического обобщения результатов?	Да	Да	Нет	Нет
	12	Если был метаанализ, оценивали ли авторы обзора потенциальное влияние риска систематической ошибки в оригинальных исследованиях на результаты метаанализа?	Да	Нет	Нет	Нет
Критическая	13	Учитывались ли авторами обзора риски смещений в оригинальных исследованиях при интерпретации/обсуждении результатов обзора?	Да	Нет	Да	Нет
	14	Предоставили ли авторы удовлетворительное объяснение гетерогенности, наблюдаемой в результатах обзора?	Да	Да	Да	Да
Критическая	15	Если авторы проводили количественный синтез, провели ли авторы обзора оценку публикационного смещения и обсудили ли они его возможное влияние на результаты обзора?	NA	NA	NA	Да
	16	Сообщили ли авторы обзора о потенциальных источниках конфликта интересов, включая любое финансирование, полученное ими для проведения обзора?	Да	Да	Да	Нет
		Итоговая оценка	Чрезвычайно низкая	Чрезвычайно низкая	Чрезвычайно низкая	Чрезвычайно низкая

Рис. 3. Оценка методологического качества систематических обзоров при помощи вопросника AMSTAR-2

Fig. 3. Assessment of the methodological quality of systematic reviews using the AMSTAR-2 question-naire

зованы данные из исследования M.M. Gharehbaghi и соавт. (2020) [26], где приведены значения только непрямого билирубина.

- Включение неверных данных. В обзорах I. Kuitunen и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) оценен исход длительности фототерапии. Однако в метаанализ в обоих случаях наряду с подходящими исследованиями также включены исследования, где оценка этого исхода вовсе отсутствует [26, 35]. Вместо необходимых данных авторы обзоров использовали данные других исходов: длительности госпитализации [26] и общей длительности лечения [35].

Исследования, не включенные в систематические обзоры

В результате поиска идентифицированы 23 рандомизированных исследования [20–42].

Одна треть исследований (8/23, 35%) [20–27] включена в один и более из представленных систематических обзоров. Большая часть исследований (15/23, 65%) [28–42] не включена ни в один обзор по следующим причинам:

- 2 исследования [28, 29] являются подходящими, но пропущенными для обзоров I. Kuitunen и соавт. (2022) и G. Wang и соавт. (2023) и не соответствующими критериям включения для обзора R.A. Huseynova (2022);
- 3 исследования являются подходящими, однако были опубликованы после проведения поиска авторами обзоров [30–32];
- 1 исследование посвящено оценке УДХК как монотерапии [33];
- в 9 исследованиях участниками являются дети с факторами риска [34–42], а оценка вмешательства сре-

ди таких пациентов еще не освещена ни в одном систематическом обзоре.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем метаэпидемиологическом исследовании определено 4 систематических обзора, посвященных оценке эффективности УДХК для лечения гипербилирубинемии новорожденных. Все систематические обзоры опубликованы в течение последних двух лет, однако уже утратили свою актуальность: в недавнее время опубликованы новые исследования, которые не включены в эти обзоры. Несмотря на то, что авторы обзоров проводили систематический поиск источников доказательств и двойной контроль извлекаемых данных, в каждом обзоре имелись пропущенные исследования и/или исходы. Кроме того, при работе над обзорами авторы указывали, что обращались к Кокрейновскому руководству и/или инструментам, однако методологическое качество обзоров в соответствии с вопросником AMSTAR-2 признано чрезвычайно низким. Учитывая перечисленные недостатки, к результатам и выводам систематических обзоров следует относиться с осторожностью.

Каждый обзор был посвящен изучению одного и того же вопроса, в каждый обзор включались почти одни и те же исследования и оценивались три одинаковых исхода: разницы средних значений билирубина и длительности фототерапии между группами испытуемых, а также частота нежелательных явлений. По сути, в каждом обзоре был выполнен синтез только тех исходов, которые представлены авторами исследований. Только в двух работах планировалась оценка других клинически важных исходов, например частоты билирубиновой энцефалопатии или частоты неэффективности фототерапии

и необходимости проведения заменного переливания крови.

Изучение одного и того же клинического вопроса путем проведения анализа одних и тех же исследований также свидетельствует о дублировании работы. Все систематические обзоры предварительно были зарегистрированы на платформе PROSPERO. Однако, вероятно, при регистрации каждого последующего обзора авторы не изучали необходимость его проведения: ни в одном обзоре не использованы результаты предыдущих обзоров для обоснования проведения нового систематического обзора. Хотя с течением времени в каждый последующий обзор включались исследования, пропущенные авторами предыдущего обзора, методологическая проработка не становилась лучше, и каждый последующий обзор не добавлял новых знаний.

Стоит отметить, что в каждом обзоре обнаружены статистически значимые результаты. Однако при проведении метаанализа авторы не учитывали взаимосвязанности эффектов: ведь все исходы оценивались на основании данных одних и тех же пациентов. Известно, что проведение множества одномерных метаанализов является менее эффективным в оценке суммарных эффектов и сопровождается неверной оценкой стандартных ошибок, что напрямую оказывает влияние на конечный итог и его точность [44]. Кроме того, количество метаанализов с выходом в свет каждого систематического обзора увеличивалось. Следовательно, дополнительно повышалась вероятность ошибки первого рода — получения статистически значимых, но ложных результатов.

Ограничения и преимущества исследования

Настоящее исследование посвящено изучению специального вопроса — оценке качества имеющихся доказательств эффективности УДХК при гипербилирубинемии новорожденных. Второй специальной целью исследования являлось изучение необходимости проведения нового систематического обзора. Безусловно, предпочтительным было бы изучить качество и количество доказательств в отношении всех имеющихся вмешательств — или как минимум фармакологических — для лечения гипербилирубинемии новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, et al. Childhood Seizures After Phototherapy. *Pediatrics*. 2018;142(4):e20180648. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0648>
2. Maimburg R, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Women and Birth*. 2013;26:S33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2013.08.196>
3. Abdellatif M, Tawfik GM, Makram AM, et al. Association between neonatal phototherapy and future cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):329–341. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04675-6>
4. Nouri SAH, Zarkesh M. Recent Advances in Adjuvant Pharmacotherapy for Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Narrative Review. *J Compr Ped*. 2023;14(3):e136461. doi: <https://doi.org/10.5812/commped-136461>
5. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В. и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации) // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2017. — № 2. — С. 113–126. — doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00035> [Volodin NN, Degtyarev DN, Degtyareva AV, et al. Management of full-term and premature infants with indirect hyperbilirubinemia (clinical guidelines). *Neonatologiya: novosti, mneniya,*

Тем более, такого обзора пока еще не опубликовано и не зарегистрировано в регистрах систематических обзоров. Однако для его проведения потребуется значительно больше ресурсов.

Помимо оценки методологического качества систематических обзоров, в настоящем исследовании удалось изучить актуальность и полноту обзоров на разных уровнях. Благодаря дополнительным параметрам стало возможным выявление большего количества недостатков, которые могли бы остаться незамеченными, если бы была проведена работа только с вопросником AMSTAR-2. В целом выявленные недостатки являются типичными и допускаются авторами других обзоров — и не только в медицине, но и в психологии, и социологии [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные систематические обзоры по оценке эффективности УДХК для лечения гипербилирубинемии новорожденных обладают критически низкой достоверностью. Ни один обзор не является актуальным на текущий момент. Во всех обзорах представлены неполные данные. С целью получения наиболее точных и достоверных доказательств планируется проведение нового систематического обзора (протокол доступен в регистре PROSPERO, номер CRD42023493359, ссылка: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42023493359).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

О.В. Захарова

<https://orcid.org/0009-0009-8378-2653>

obuchenie = *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;(2):113–126. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00035>

6. Hoffmann F, Allers K, Rombey T, et al. Nearly 80 systematic reviews were published each day: Observational study on trends in epidemiology and reporting over the years 2000–2019. *J Clin Epidemiol*. 2021;138:1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.05.022>
7. Ioannidis JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q*. 2016;94(3):485–514. doi: <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12210>
8. Pieper D, Hoffmann F. Retrieving Cochrane reviews is sometimes challenging and their reporting is not always optimal. *Res Synth Methods*. 2022;13(5):554–557. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1564>
9. Murad MH, Wang Z. Guidelines for reporting meta-epidemiological methodology research. *Evid Based Med*. 2017;22(4):139–142. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110713>
10. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Higgins JPT,

Thomas J, Chandler J, et al., eds. Version 6.3 (updated October 2023). Cochrane, 2023.

11. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2022. Available online: <https://www.R-project.org>. Accessed on February 23, 2024.

12. Grames EM, Stillman AN, Tingley MW, et al. litsearcher: An automated approach to identifying search terms for systematic reviews using keyword co-occurrence networks. *Methods in Ecology and Evolution*. 2019;10(10):1645–1654. doi: <https://doi.org/10.1111/2041-210X.13268>

13. Synnot A, Bragge P, Lunney C, et al. The currency, completeness and quality of systematic reviews of acute management of moderate to severe traumatic brain injury: A comprehensive evidence map. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198676. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198676>

14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

15. Квашнина Д.В., Полибин Р.В., Саперкин Н.В. и др. AMSTAR 2 — инструмент оценки качества систематических обзоров // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 80–89. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89> [Kvashnina DV, Polibin RV, Saperkin NV, et al. A Russian version of AMSTAR 2: validation and guidance. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):80–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-80-89>]

16. Kuitunen I, Kiviranta P, Sankilampi U, et al. Ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2022;18(9):589–597. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00563-z>

17. Lazarus G, Francie J, Roeslani RD, et al. Role of ursodeoxycholic acid in neonatal indirect hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):179. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01372-w>

18. Huseynova RA. Effect of Ursodeoxycholic Acid in Unconjugated Hyperbilirubinemia in the Term Neonates Treated with Phototherapy: A Systematic Review. *Int J Sci Res*. 2022;1(4):356–367. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0046>

19. Wang G yan, Kong X bin, Gao Y. Meta-analysis of the Efficacy of Ursodeoxycholic Acid Combined with Blue Light in the Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Journal of Medical Information*. 2023;36(17):34–39.

20. Hasan A. Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized controlled trial. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015;3(9):402–405.

21. Honar N, Ghashghaei Saadi E, Saki F, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated With Phototherapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):97. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000874>

22. Shahramian I, Tabrizian K, Ostadrahimi P, et al. Therapeutic Effects of Ursodeoxycholic Acid in Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*. 2019;5(3):99–103. doi: <https://doi.org/10.18502/aacc.v5i3.1211>

23. El-Gendy F, Bahbah W, Al Kafory ES. Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy. *Menoufia Med J*. 2019;32(3):1059. doi: https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_885_17

24. Akefi R, Hashemi SM, Alinejad S, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(21):4075–4080. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1846705>

25. Behairy BES, Saber MA, Elsayed R, et al. Role of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Under Phototherapy. *Acta Sci Gastron Disord*. 2020;3(10):07–1.

26. Gharehbaghi MM, Sani AM, Refeey M. Evaluating the effects of different doses of ursodeoxycholic acid on neonatal jaundice. *Turk J Pediatr*. 2020;62(3):424. doi: <https://doi.org/10.24953/turkped.2020.03.009>

27. Dhillon SPS, Kaur N, Singh N, et al. To Study the Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Non — Hemolytic Hyperbilirubinemia: A Randomized Control Study. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2019;3(5):7–10. doi: <https://doi.org/10.21276/aimdr.2019.5.2.PE2>

28. Mirzarahimi M, Barak M, Moghaddam SS, et al. Effect of Ursodeoxycholic Acid (USDA) on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated with Phototherapy. *Progressing Aspects in Pediatrics and Neonatology*. 2019;2(3):138–141. doi: <https://doi.org/10.32474/PAPN.2019.02.000136>

29. Jafari S, Khan KA, Bhatnagar S, et al. Role of ursodeoxycholic acid in neonates with indirect hyperbilirubinemia—an open labelled randomised control trial. *Int J Contemp Pediatrics*. 2018;5(2):432–435. doi: <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20180530>

30. Babaie E, Hassanpour K, Aldaghi M, et al. Comparison of the effect of ursodeoxycholic acid and multistrain synbiotic on indirect hyperbilirubinemia among neonates treated with phototherapy: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial study. *J Res Med Sci*. 2023;28:40. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_894_21

31. Zadkarami M, Rahimpour F, Hardani AK, et al. Ursodeoxycholic acid and phototherapy versus phototherapy and placebo on neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Immunopathol Persa*. 2023;x(x):35457. doi: <https://doi.org/10.34172/ipp.2023.35457>

32. Ratan NH, Hossain M, Hasan N, et al. A Comparative Study of Phototherapy Versus Phototherapy Plus Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Indirect Hyperbilirubinemia in Neonate. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2022;8(4).

33. Ozdemir A, Kurtoglu S, Halis H, Bastug O. An Evaluation of Ursodeoxycholic Acid Treatment in Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia due to Breast Milk. *Niger J Clin Pract*. 2023;26(9):1226. doi: https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_216_22

34. García Rivera A. *Efecto del ácido ursodesoxicólico en conjunto con fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirubinemia neonatal*. [dissertation]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2019. Available online: <http://eprints.uanl.mx/21733>. Accessed on November 22, 2023.

35. Ughasoro MD, Adimorah GN, Chukwudi NK, et al. Reductive effect of ursodeoxycholic acid on bilirubin levels in neonates on phototherapy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:349–354. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S207523>

36. Bhardwaj S, Gupta S, Jagrwal S, et al. Effect of Oral Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia In Neonates Treated With Phototherapy At Tertiary Care Centre, Jaipur. *Eur J Mol Clin Med*. 2020;7(11):5738–5747.

37. Ishani D, Karnawat B, Bohra M, et al. Therapeutic Role Of Ursodeoxycholic Acid In Management Of Neonates With Indirect Hyperbilirubinemia. *Int J Sci Res*. 2020;9(9):74–75. doi: <https://doi.org/10.36106/ijrs>

38. Yang X. Effect of Blue Light Therapy Combined with Ursodeoxycholic Acid on Serum Index and Curative Effect of Neonatal Jaundice. *Chinese and Foreign Medical Research*. 2021;19(34):155–158.

39. Tahir FN, Ahmad K, Irfan M, et al. Evaluating the Etiology of Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Term Neonates admitted to Neonatal Wards: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Punjab Medical College (APMC)*. 2022;16(2):100–103. doi: <https://doi.org/10.29054/apmc/2022.1318>

40. Dawood ASMS, El-Sharkawy HM, Elsis AEE, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia (nonhaemolytic and haemolytic) in neonates treated with phototherapy. *Tanta Med J*. 2022;50(3):173–176. doi: https://doi.org/10.4103/tmj.tmj_5_22

41. Rezaie M, Gholami R, Jafari M, et al. Evaluating the effect of ursodeoxycholic acid on total bilirubin of neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency complicated by indirect

hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1175–1181. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.15411>

42. Farhadi R, Keyhanian E, Naderisorki M, et al. Effects of Two Different Doses of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates with Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency Treated with Phototherapy: A Randomized Controlled Trial. *Global Pediatric Health*. 2023;10:2333794X231156055. doi: <https://doi.org/10.1177/2333794X231156055>

ПРИЛОЖЕНИЯ К СТАТЬЕ:

- итоговая стратегия поиска и список исключенных исследований;
- матрица цитирований с критериями включения систематических обзоров и исследований;

43. Olkin I, Gleser L. Stochastically dependent effect sizes. In: *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. 2009. Vol. 2. pp. 357–376.

44. Uttley L, Quintana DS, Montgomery P, et al. The problems with systematic reviews: a living systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2023;156:30–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.01.011>

- полная оценка методологического качества систематических обзоров в соответствии с AMSTAR-2.
Все приложения доступны по ссылке: https://gitflic.ru/project/olesya_z/udca_study.

Статья поступила: 15.12.2023, принята к печати: 16.04.2024

The article was submitted 15.12.2023, accepted for publication 16.04.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Захарова Олеся Владимировна [Olesya V. Zakharova]; e-mail: pediatrics_rus@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9254-6236