

УДК 616.24-002.54.57-085.2.3

© Клочков О.Є., Губерґріц Н.Б., 2011

ВПЛИВ УРСОЛІЗІНУ В КОМБІНАЦІЇ З ПРЕПАРАТОМ АРТИШОКА ГЕПАР-ПОС НА РІВЕНЬ «СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛ» У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Клочков О.Є., Губерґріц Н.Б.

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Клочков О.Є., Губерґріц Н.Б. Вплив урсолізіну в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС на концентрацію «середніх молекул» у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі туберкульозу легень // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 42-45.

Вивчена концентрація «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ). Встановлено, що у хворих з ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування відмічається підвищення концентрації СМ у сироватці крові. Застосування комбінації урсолізіну та Гепар-ПОС обумовлює зниження концентрації СМ та ліквідацію синдрому «метаболической» інтоксикації у обстежених хворих.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, туберкульоз легень, «середні молекули», урсолізін, Гепар-ПОС, лікування.

Клочков А.Е., Губерґріц Н.Б. Влияние урсолисина в комбинации с препаратом артишока Гепар-ПОС на концентрацию «средних молекул» в сыворотке крови больных хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза легких // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 42-45.

Изучена концентрация «средних молекул» в сыворотке крови больных с хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне туберкулеза легких (ТЛ). Установлено, что у больных ХТГ на фоне ТЛ отмечается увеличение концентрации СМ у сыворотке крови. Применение урсолисина и гепатозащитного препарата растительного происхождения Гепар-ПОС способствует снижению концентрации СМ, что свидетельствует о ликвидации синдрома «метаболической» интоксикации у обследованных больных.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, туберкулез легких, «средние молекулы», урсолисин, Гепар-ПОС, лечение.

Klochkov A.E., Gubergrits N.B. Influence of ursolisine and artichoke phytopreparation Hepar-POS on concentration of «average molecules» at serum of the patients with chronic toxic hepatitis on background of lung tuberculosis // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 42-45.

Influence of ursolisine and phytopreparation Hepar-POS on concentration of «average molecules» (AM) at serum of the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of lung tuberculosis (LT) was detected. It was set that at the patients with CTH on background of LT took place rising concentration of AM at serum. Application of the ursolisine and phytopreparation Hepar-POS provide depression of the concentration of AM at serum. The recivion data is testify about liquidation of "metabolic" intoxication syndrome at inspected patients.

Key words: chronic toxic hepatitis, lung tuberculosis, «average molecules», ursolisine, Hepar-POS, treatment.

Вступ. Проблема лікування туберкульозу легень (ТЛ) в теперішній час залишається вельми актуальною, оскільки за даними сучасних епідеміологічних досліджень, на сьогодні ТЛ має рівень епідемічного розповсюдження [13, 19, 23]. Одномоментне призначення значної кількості протитуберкульозних препаратів, тривалий час їхнього застосування, тобто проведення інтенсивної поліхіміотерапії, сприяє зростанню частоти розвитку як гострих, так і хронічних токсико-алергічних гепатитів, що робить актуальним розробку раціональних підходів до терапії даної сполученої патології [15, 20, 26, 27]. В теперішній час хронічні захворювання печінки, в тому числі токсичні або токсико-алергічні гепатити медикаментозної етіології складають значну частину в загальній структурі хронічної патології печінки [7, 14, 20, 22].

При розробці загальної програми патогенетично обґрунтованого лікування хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) на тлі ТЛ нашу увагу привернула можливість застосування комбінації препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) урсолізіну [18] та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС [4].

Урсолізін зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/8078/01/01) і дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 162 [18]. Урсолізін містить в своєму складі в якості діючого компонента УДХК [18]. УДХК – це третинна нетоксична жовчна кислота, що володіє гепатопротекторним, холекинетичним, літолітичним, гіпохолестеринемичним та антиоксидантним ефектами [10]. Виявлено також, що УДХК позитивно впливає на біохімічні параметри оксидативного стресу, зменшує активність ліпопероксидації та покращує ліпідний спектр крові [11]. Препарати УДХК показані для застосування при хронічній патології печінки різного генезу, в тому числі з наявністю холестатичного компонента [10, 18]. Підкреслюється, що УДХК добре переноситься хворими та не викликає ніяких побічних ефектів, в

тому числі алергічних [24]. За сучасними даними встановлено також, що урсолізін володіє імунотропними властивостями [25].

Гепар-ПОС – це сучасний лікарський засіб рослинного походження, який містить у своєму складі екстракт артишоку польового [4]. Цей препарат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення №UA/8975/01/01) та дозволений до клінічного використання в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 572 [4]. Діючою речовиною препарату є рослинна сировина – сухий екстракт з листя артишоку посівного (синоніми: артишок польовий, колючий, тобто *Synara scolymus* L.). Основні компоненти екстракту можна поділити на три групи фармакологічно активних речовин: фенольні сполуки, з яких найбільш важливими є цинарин, фенолокіслоти та біофлавоноїди. Рослинна сполука цинарин в поєднанні з фенолокіслотами та біофлавоноїдами, що містяться у складі артишоку, чинять жовчогінну, сечогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та гепатопротекторну дію препарату [1]. Фенолокіслоти, що входять до складу екстракту артишоку (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, кофейліхінна) володіють високою біологічною активністю та обумовлюють імунотропний ефект препаратів з артишоку посівного [1, 21]. Основними фармакологічними механізмами дії екстракту артишоку є холеретичний та детоксикуючий ефекти за рахунок стимулювання секреції води, електролітів, жовчних кислот, холестерину, лецитину та жовчних пігментів [1, 3]. В теперішній час встановлений позитивний вплив фітозасобу Гепар-ПОС на показники ліпопероксидації у хворих з хронічною патологією гепатобіліарної системи (ГБС) [2].

Встановлено, що в основі патогенеза загострень хронічної патології органів ГБС лежать порушення в організмі хворих метаболічних процесів з формуванням так званого синдрому «метаболической інтоксикації» (СМІ) [6]. Автор концепції «метаболической інтоксикації» проф. А.А. Громашевська підкреслює уні-

версальне значення СМІ в патогенезі різних захворювань, з хронічним перебігом, та виділяє в якості достатньо інформативного лабораторного тесту, що свідчить про наявність СМІ, концентрацію «середніх молекул» (СМ) в крові [5].

Раніше нами було виявлено порушення клініко-біохімічних показників у хворих з хронічною патологією ГБС на тлі ТЛ [8, 9]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати можливий вплив комбінації препарату УДХК урсолізину [18] та фітозасобу з артишоку колючого - Гепар-ПОС [4] на рівень СМ у хворих на ХТГ на тлі ТЛ. Раніше вказана комбінація препаратів при даній патології не використовувалася.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Донецького національного медичного університету ім. М.Горького і є фрагментом теми НДР «Стан печінки та гастродуоденальної зони у хворих на туберкульоз легень при застосуванні протитуберкульозних засобів» (№ держреєстрації 0105U001917).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації препарату УДХК урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС на рівень СМ у хворих з ХТГ на тлі ТЛ.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 90 хворих на ХТГ осіб (54 чоловіка та 36 жінок) віком від 28 до 50 років, в яких було діагностовано наявність ТЛ. Хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи – основну (47 осіб) та зіставлення (43 пацієнта), що рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю ХТГ та ТЛ. Інфільтративний ТЛ в основній групі був діагностований у 12 осіб (25,5%), а у групі зіставлення - у 11 хворих (25,6%). Дисемінований ТЛ виявлений у 4 пацієнтів (8,5%) основної групи та у 3 осіб (7,0%) групи зіставлення. Вогнищевий ТЛ в основній групі був виявлений у 20 пацієнтів (42,6%), а в групі зіставлення - у 19 осіб (44,2%). Фіброзно-кавернозний ТЛ був діагностований у 9 хворих (23,4%), а у групі зіставлення - у 10 пацієнтів (23,2%). В основній групі активне бактеріовиділення виявлялося у 18 осіб (38,3%), а в групі зіставлення - у 16 пацієнтів (37,2%).

Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Усі обстежені хворі мешкали в умовах великого промислового регіону Донбасу, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та показники метаболічного гомеостазу.

Хворі обох груп отримували лікування ТЛ згідно до діючих протоколів в залежності від фази патологічного процесу (загострення або нестійка ремісія). У відповідності до Наказів № 384 та 385 МОЗ України всі протитуберкульозні препарати по вказанням до їх призначення розподіляють на засоби I та II

ряду. Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають хворим з вперше виявленим ТЛ та рецидивами захворювання, що виділяють чутливі до цих антибактеріальних засобів мікобактерії туберкульозу (хворі I-III категорій згідно до вищевказаних Наказів). До протитуберкульозним препаратів II ряду відносять канаміцин, амикацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протионамід), ПАСК, циклосерин, капреоміцин, тлоацетазон. Згідно існуючих стандартів лікування їх застосовують тільки в індивідуалізованих схемах хіміотерапії у хворих з туберкульозом IV категорії (тобто у хворих з хронічним туберкульозом, у яких виявляється медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до препаратів I ряду, а також у хворих інших категорій при резистентності мікобактерій до препаратів I ряду або при їх поганий переносимості). З обстежених хворих в основній групі 25 хворих (53,2%) отримували протитуберкульозні препарати I ряду, а 22 пацієнта (46,8%) — засоби II ряду. Відповідно в групі зіставлення — 22 особи (51,2%) и 21 пацієнт (48,8%) відповідно.

Хворі на ХТГ на тлі ТЛ обох груп отримували загальноприйнятую терапію ХТГ [17, 22] згідно стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.). Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували додатково комбінацію урсолізину по 1 капсулі (300 мг) 3 рази на день протягом 30-40 днів поспіль та препарату Гепар-ПОС по 1 капсулі (400 мг) 3 рази на добу відразу від вживання їжі протягом 40-60 днів поспіль.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; показник тимолової проби. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали біохімічні показники СМІ, а саме рівень СМ у сироватці крові за методом [16].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ за допомогою дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5), при цьому враховували особливості статистичного обстеження клінічної та біохімічної інформації [12].

Отримані результати та їхній аналіз. До початку лікування усі хворі на ХТГ на тлі ТЛ скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підбер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися помірно білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г л, АсАТ – 0,85-1,9 ммоль/г л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частині хворих відмічалася також зростання активності екскрето-

рних ферментів - ГТТГ і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність часткового внутрішньопечінкового холестазу.

При проведенні спеціального біохімічного до-

Таблиця 1. Концентрація СМ у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТЛ до початку проведення лікування, г/л ($M \pm m$)

Рівень СМ у сироватці крові (г/л)	Норма	Групи хворих		P ₂
		основна (n=47)	зіставлення (n=43)	
	0,52±0,02	2,29±0,05 P ₁ <0,001	2,25±0,05 P ₁ <0,001	>0,05

Примітки: в табл.1, 2 P₁ - ймовірність різниці показників відносно норми; P₂ - вірогідність розбіжностей між показниками основної групи і групи зіставлення.

Як відображено у табл. 1 та рис. 1, до початку лікування концентрація СМ у сироватці крові була підвищена в основній групі хворих на ХТГ на тлі ТЛ в середньому в 4,4 рази стосовно норми, в групі зіставлення – в 4,33 рази (P<0,001), що про наявність у осіб, які знаходилися під наглядом, порушень метаболічного гомеостазу, що свідчать про наявність СМІ.

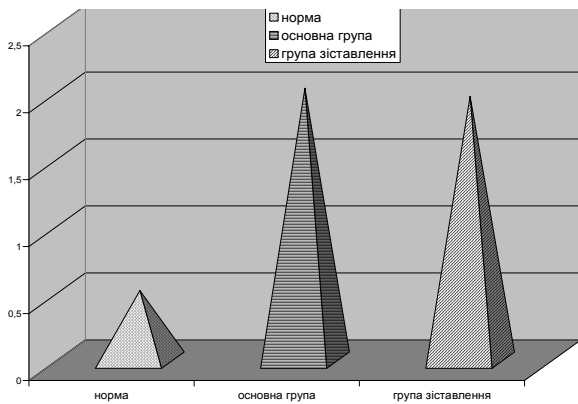


Рис. 1. Рівень СМ у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТЛ до початку проведення лікування, г/л.

Клінічне обстеження у динаміці дозволило встановити, що в ході лікування в основній групі хворих вже протягом перших двох тижнів з моменту початку

Таблиця 2. Концентрація СМ у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТЛ після завершення лікування, г/л ($M \pm m$)

Рівень СМ у сироватці крові (г/л)	Норма	Групи хворих		P ₂
		основна (n=47)	зіставлення (n=43)	
	0,52±0,02	0,56±0,03 P ₁ >0,05	1,28±0,04 P ₁ <0,001	<0,001

Так, в динаміці лікування у осіб основної групи рівень СМ у сироватці крові знижувався в середньому в 4,09 рази, та при цьому досягав значення (0,56±0,03) г/л, що вірогідно від норми не відрізнялося (рис. 2).

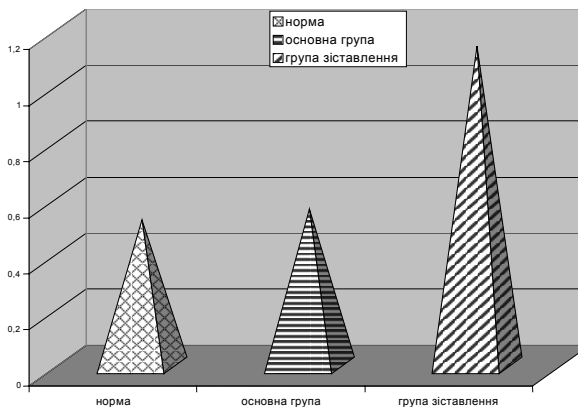


Рис. 2. Рівень СМ у сироватці крові хворих на ХТГ на тлі ТЛ після завершення лікування, г/л.

слідження до початку лікування було встановлено, що на момент першого обстеження в обох групах обстежених хворих на ХТГ на тлі ТЛ, були виявлені однотипові зміни з боку вивчених показників, що характеризують СМІ (табл. 1).

лікування з використанням комбінації урсолізину та Гепар-ПОС зменшується та потім зникає більшість клінічних симптомів, які свідчать про загострення захворювання. В групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняті препарати, тривалість збереження клінічної симптоматики загострення хронічного патологічного процесу у ГБС зберігалася у середньому на 6-7 днів довше (P<0,05). Одночасно з поліпшенням клінічної симптоматики під впливом терапії з додатковим включенням комбінації урсолізину та Гепар-ПОС відмічається також позитивна динаміка з боку біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (відмічається зниження до норми вмісту білірубину, в тому числі його прямої фракції, ліквідація гіпертрансфераземії, нормалізація показника тимолової проби та інш.).

При аналізі біохімічних показників, що характеризують СМІ, було встановлено, що в основній групі пацієнтів, які додатково в комплексі лікування отримували комбінацію урсолізину та Гепар-ПОС, відмічалася позитивна динаміка вивчених показників, причому в більшості випадків концентрація СМ нормалізувалася. У той же час у осіб групи зіставлення, які в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво менше виражена. (табл. 2).

У осіб групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті засоби, концентрація СМ у крові в динаміці лікування знизилася лише в 1,76 рази, але при цьому залишалася в середньому в 2,46 рази більше норми (P<0,001) та в 2,29 рази вище (P<0,001). Отримані дані свідчать про збереження у осіб, хворих на ХТГ на тлі ТЛ, які в комплексі засобів лікування отримували лише загальноприйняті засоби, ознак клініко-біохімічного СМІ.

Таким чином, застосування комбінації урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС додатково до загальноприйнятих засобів терапії хворих на ХТГ на тлі ТЛ сприяє практично повному відновленню в них метаболічного гомеостазу, а саме нормалізацію концентрації СМ у сироватці крові. Виходячи з цього, можна вважати використання комбінації урсолізину та Гепар-ПОС в комплексі лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ патогенетично доцільним та клінічно перспективним.

Висновки:

1. До початку лікування обстежені хворі на ХТГ на тлі ТЛ скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності,

апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомованість, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у хворих на ХТГ на тлі ТЛ відмічалася наявність субктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

2. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г л, АсАТ - 0,85-1,9 ммоль/г л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалася також зростання активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність частково внутрішньопечінкового холестазу.

3. До початку лікування концентрація СМ у сироватці крові була підвищена в основній групі хворих на ХТГ на тлі ТЛ в середньому в 4,4 рази стосовно норми, в групі зіставлення - в 4,33 рази ($P < 0,001$), що про наявність у осіб, які знаходилися під наглядом, порушень метаболічного гомеостазу, що свідчать про наявність СМІ.

4. Застосування в комплексі лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ комбінації препарату Урсолізину та фітозасобу з артишоку колючого Гепар-ПОС сприяло позитивній динаміці клінічних показників та практично повній нормалізації концентрації СМ у сироватці крові. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним включення до комплексу лікувальних засобів комбінації урсолізину та Гепар-ПОС у хворих на ХТГ на тлі ТЛ, оскільки при цьому відмічається практично повне зникнення клініко-біохімічного СМІ.

5. У хворих групи зіставлення, що отримували лише загальноприйнятні засоби, концентрація СМ, незважаючи на деяку позитивну динаміку, на момент завершення лікування залишалася в середньому в 2,46 рази.

6. Отримані дані дозволяють вважати, що застосування комбінації урсолізину та Гепар-ПОС з метою лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення ефективності застосування комбінації урсолізину та Гепар-ПОС при лікуванні хворих на ХТГ на тлі ТЛ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Артишок посевной (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришнина // Фитотерапия. Часопис. - 2006. - № 4. - С. 3-11.
2. Бикадоров В.И. Динамика показателей перекисного окисления липидов у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту при застосуванні фітозасобу з артишоку Гепар-ПОС та ентеросорбції з використанням сучасного кремньземного сорбенту «Біле вулкан» / В.И. Бикадоров // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - 2011. - Вип. 5 (107). - С. 194-208.
3. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2006. - Вип. 6 (75). - С. 17 - 36.
4. Гепар-ПОС (Hepar-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.

5. Громашевская Л.А. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.А. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - №1. - С. 11 - 16.
6. Громашевская Л.А. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.А. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - №1 (35). - С. 3 - 13.
7. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В.Ф. Ильин. - СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. - 128 с.
8. Клочков О.С. Вплив глютаргіну на клініко-біохімічні показники у хворих на хронічні гепатити на тлі туберкульозу легень / О.С. Клочков // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2003. - Вип. 5 (51). - С. 152-158.
9. Клочков О.С. Активність перекисного окислення ліпідів у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастродуоденальної зони на тлі туберкульозу легень / О.С. Клочков, Н.Б. Губертіц // Український медичний альманах. - 2009. - Т. 12, № 5 (додаток). - С. 43-45.
10. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты / У. Лейшнер // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 3 (17). - С. 60-61.
11. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. - 2003. - № 6. - С. 71-78.
12. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко. - Донецк, 2006. - 214 с.
13. Петренко В.М. Лечение больных туберкулезом / В.М. Петренко // Доктор. - 2002. - № 4. - С. 29-34.
14. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // Фарматека. - 2006. - № 12 (127). - С. 63-71.
15. Результаты применения 5-месячной интенсивной полихимиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких / И.Б. Бялик, А.М. Цыганкова, Ж.Э. Вялых [и др.] // Український пульмонологічний журнал. - 2001. - № 2. - С. 20-25.
16. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчук, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13 - 18.
17. Степанов Ю.М. Рациональна гепатологія / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошніченко. - Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. - 380 с.
18. Урсолізин: інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 162 від 04.09.2010 р.
19. Феценко Ю.І. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних органів дихання в Україні / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник // Український пульмонологічний журнал. - 1996. - № 4. - С. 5-9.
20. Фролов В.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: изд-во ЛМИ, 1994. - 102 с.
21. Фролов В.М. Артишок посевной (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение (обзор литературы) / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, Б.П. Романюк // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 3. - С. 158-163.
22. Харченко Н.В. Клиническая гастроентерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. - Киев: Здоровья, 2000. - 448 с.
23. Шаповал О.Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения / О.Н. Шаповал // Провізор. - 2006. - № 2. - С. 20-24.
24. Шербініна М.Б. Урсолізин в арсеналі українських лікарів / М.Б. Шербініна, Т.В. Фатєєва // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 52-56.
25. Makino I. From a choleric to an immunomodulator historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament / S. Makino, H. Tanaka // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1998. - Vol. 13. - P. 659-662.
26. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H. J. Limmerman // Cur. Gastr. Reports. - 2007. - Vol. 3. - P. 38-48.
27. William M. Lee. Drug-induced hepatotoxicity / William M. Lee // N. Engl. J. Med. - 2003. - V. 349, № 5. - P. 474-485.

Надійшла 14.09.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак