



О.В. Рябоконт

Запорізький державний медичний університет

Досвід застосування препарату «Урсолізин» для патогенетичної терапії вірусних гепатитів

Ключові слова

Гепатити вірусного походження, урсодезоксихолева кислота, «Урсолізин».

Вірусні гепатити є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, що пояснюється їхнім значним поширенням, високим рівнем захворюваності, частою хронізацією з подальшим розвитком цирозу печінки [3]. Одним із напрямів лікування вірусних гепатитів, який дає змогу впливати на головні ланцюги патогенезу цих хвороб, є застосування гепатопротекторів. Останнім часом особливу увагу привертає урсодезоксихолева кислота (УДХК), широкий спектр застосування якої ґрунтується на багатьох ефектах УДХК, які зумовлюють багатогранність її дії.

Хімічну структуру УДХК розкрили в середині 30-х років минулого століття [26]. Жовч людини є складною колоїдною системою і майже на 80 % складається з води, на 6 % — з неорганічних і на 14 % — з органічних компонентів. При цьому 60 % органічних сполук жовчі припадають на жовчні кислоти — холеву (35 %), хенодезоксихолеву (35 %), деоксихолеву (25 %), урсодезоксихолеву (4 %), літохолеву (1 %), які синтезуються в печінці [23, 43]. Жовчні кислоти виконують важливі функції транспорту холестерину з жовчю, всмоктування жирів і діляться на гідрофобні та гідрофільні. Всі жовчні кислоти мають травні ефекти. Проте гідрофобні жовчні кислоти за збільшення їхнього вмісту токсичні й здатні ушкоджувати мембрани клітин, знижувати синтез інтерферону α (ІФН- α) гепатоцитами, володіють вираженою детергентною дією. Оптимальне співвідношення гідрофобних і гідрофільних жовчних кислот забезпечує нормальний перебіг процесів травлення і «здоровий» стан печінки та жовчовивідних шляхів.

УДХК — це третинна нетоксична жовчна кислота, яка в організмі людини утворюється ендогенним шляхом. Вона синтезується в печінці з 7-кетолітохолевої кислоти — продукту бактеріального окислювання хенодезоксихолевої кислоти. УДХК полярніша й гідрофільніша, ніж інші жовчні кислоти, тому не можуть утворюватися токсичні для клітин печінки міцели. Доведено, що в разі призначення УДХК по 10–15 мг/(кг·добу) вміст токсичних жовчних кислот знижується і УДХК стає основним компонентом жовчі [17].

Широкий спектр застосування УДХК ґрунтується на роботі багатьох механізмів, що зумовлюють різнобічність її дії.

Гепатопротективний

- завдяки гідрофільній групі (7 β -гідроксилу) УДХК вбудовується у фосфоліпідний бішар мембрани гепатоциту й холангіоциту, поліпшує її плинність, відновлює структуру клітин і захищає їх від шкідливих впливів (віруси, ліки, алкоголь і токсичні речовини).

Літолітичний

- знижує літогенність жовчі внаслідок формування рідких кристалів з молекулами холестерину;
- запобігає утворенню холестеринових каменів, забезпечує їхнє розчинення;
- підвищує холатохолестериновий індекс.

Гіпохолестериновий

- знижує синтез холестерину в печінці, зменшує його секрецію в жовч і всмоктування в кишечнику.

Антихолестатичний

- витісняє пул токсичних жовчних кислот унаслідок конкурентного захоплення рецепторами в здухвинній кишці;
- знижує концентрацію гідрофобних жовчних кислот;
- стимулює екзоцитоз у гепатоцитах шляхом активації Са-залежної L-протеїнкінази;
- посилює виділення гідрофобних жовчних кислот у кишечнику;
- індукує гідрокарбонатний холерез.

Антиоксидантний

- інактивує вільні радикали;
- активує глутатіонвідновлюючі ферменти.

Антифібротичний

- зменшує дегенерацію гепатоцитів і проліферацію холангіоцитів;
- знижує виразність інфільтрації й запалення печінкової тканини;
- регулює стимуляцію функції зірчастих клітин, яка пов'язана з поглинанням апоптозних тілець;
- сповільнює фіброгенез.

Імуномодулювальний

- знижує синтез імунокомпетентного IgM, експресію антигенів і комплексу гістосумісності на гепатоцитах і холангіоцитах (запобігає активації цитотоксичних Т-лімфоцитів), продукцію аутоантитіл, сприяє зниженню імунопатологічних реакцій.

Антиапоптотичний

- УДХК захищає мітохондрії від ушкодження, знижує окисний стрес і пригнічує токсиніндукований апоптоз;
- УДХК здатна регулювати рівні протеїнів клітинного циклу апоптозу й збільшувати виживаність гепатоцитів.

Дані літератури свідчать, що УДХК є найперспективнішим препаратом, що впливає на основні ланки патогенезу внутрішньопечінкового холестази. Її широко використовують при хворобах, що супроводжуються холестатичними порушеннями [17, 34]. УДХК стає основним компонентом жовчі [11, 23, 46], що робить жовч гідрофільнішою і менш цитотоксичною, оскільки кон'югати УДХК протидіють впливу гідрофобних жовчних кислот. У захисті мембран холангіоцитів від пошкодження гідрофобними жовчними кислотами беруть участь і фосфоліпіди (шляхом утворення змішаних з жовчними кислотами міцел). У пацієнтів з первинним біліарним цирозом і первинним склерозуючим холангітом при

лікуванні УДХК помічено зменшення виразності перидуктальної запальної реакції [39]. У щурів з лігатурою жовчної протоки годування УДХК запобігало проліферації дуктул, що, ймовірно, індукується гідрофобними жовчними кислотами [12]. Застосування УДХК для лікування хворих на первинний біліарний цироз печінки сповільнює розвиток фіброзу або цирозу [19].

Внутрішньопечінковий холестаз може розвинути внаслідок багатьох причин: холестаз вагітних, природжені порушення метаболізму (муковісцидоз, недостатність α_1 -антитрипсину), медикаментозна терапія, парентеральне живлення, вірусні гепатити [8, 16, 31, 34, 37, 40]. У всіх випадках порушується пасаж жовчі з гепатоциту в жовчні протоки. У нормі жовчні кислоти секретиуються в просвіт жовчного капіляра за участю транспортного білка — Bile Salt Exporter Pump, вплив якого реалізується за принципом негативного зворотного зв'язку. У разі підвищення концентрації жовчних кислот у протоках їхня екскреція з гепатоцитів сповільнюється або припиняється. За збільшення вмісту гідрофобної жовчної кислоти, зокрема холева, деоксихолева, токсично впливають на мітохондрії гепатоциту, що сприяє підвищенню проникності внутрішньої мембрани мітохондрій для іонів, набухання останніх з вивільненням цитохрому С в цитозоль і апоптозу клітин [34]. Через пошкодження гепатоцитів і застій жовчі в протоках підвищується вміст низки прозапальних цитокінів і трансформінового чинника росту 1 β , які своєю чергою стимулюють мезенхімальні клітини, що синтезують компоненти позаклітинного матриксу, зумовлюючи фіброз [28]. УДХК у таких хворих стимулює експресію транспортних білків, у край потрібних для біліарної секреції в гепатоциті [21], а також просування і включення транспортних молекул у каналцеву мембрану, заміщує в гепатоцитах токсичні гідрофобні жовчні кислоти, посилює виведення їх у кишечник, запобігаючи таким чином загибелі гепатоцитів [32].

У низці праць [15, 38] доведено високу ефективність УДХК при внутрішньопечінковому холестазі вагітних, який зазвичай розвивається в третьому триместрі (70 %). На тлі застосування УДХК у вагітних із внутрішньопечінковим холестазом припиняється свербіж, поліпшується або нормалізується функція печінки.

При жовчокам'яній хворобі (позапечінковому холестазі) УДХК ефективна в плані розчинення холестеринових жовчних каменів. Це пов'язано зі здатністю знижувати синтез холестерину в гепатоцитах і надходження його в жовч, підвищенням розчинності холестерину в

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

жовчі і лізисом холестеринових конкрементів. Головною умовою успішної терапії УДХК є упевненість у холестериновому генезі каменів на початку терапії, до кальцифікації їх (розмір до 1 см) за прохідності жовчних проток [35].

Доведено багатогранну дію УДХК на функції печінки з різних патологічних станів [44]. У хворих з неалкогольним стеатогепатитом призначення УДХК позитивно впливає не тільки на біохімічні показники цитолізу і холестази, а й зменшує виразність стеатозу та добре впливає на співвідношення сироваткових маркерів фіброгенезу і фібролізу [29]. Завдяки наявності гідрофільної групи УДХК вбудовується у фосfolіпідний шар мембрани гепатоциту і захищає його від таких чинників як алкоголь, токсини, віруси [45]. УДХК ефективна при токсико-хімічних гепатитах професійного генезу [1]. Крім гепатопротективної дії, УДХК посилює антиоксидантний захист клітин [33], має антиапоптотичний [44] та імуномодулювальний [39, 40] ефекти. Знижує окисний стрес і пригнічує токсиніндукований апоптоз [2, 14, 47, 48]. Імуномодулювальні ефекти УДХК виявляються в зменшенні експресії антигенів HLA на поверхні гепатоцитів, що запобігає активізації цитотоксичних лімфоцитів, зменшує продукцію аутоантитіл, стимулює вироблення ІФН- α гепатоцитами.

Багатогранна дія УДХК стала передумовою до використання її для терапії вірусних гепатитів. Препарат УДХК – важливий компонент лікування вірусних гепатитів [8]. Показаннями до застосування УДХК є гострі вірусні гепатити, що перебігають із виразним холестатичним компонентом, пролонгованим і зтяжним перебігом, які виникли на тлі патології гепатобіліарної системи й травного каналу (хронічні холециститу, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, токсичні ураження печінки, обмінні порушення), а також при хворобах, які потребують застосування гепатотоксичних препаратів (туберкульоз, онкогематологічні хвороби). При хронічних вірусних гепатитах УДХК можна застосовувати як монотерапію, так і для противірусного лікування протягом усього його періоду.

За даними літератури, призначення УДХК при гострих вірусних гепатитах сприяло скороченню тривалості основних клініко-біохімічних виявів хвороби, зменшенню частоти загострень, рецидивів тощо [7, 10, 25]. У подвійних плацебо-контрольованих дослідженнях показано, що УДХК запобігає переходу гострого гепатиту В у хронічний [24].

У хворих на хронічний гепатит (ХГ) С застосування УДХК у поєднанні з ІФН- α потенціює терапевтичний ефект останнього відносно фор-

мування стійкої біохімічної відповіді, а також знижує частоту побічних ефектів терапії інтерферонами [4, 5, 18]. У хворих на ХГ-С на тлі комбінованого лікування ІФН- α з УДХК частота розвитку рецидивів знижувалася в 2–3 рази порівняно з монотерапією ІФН- α [13, 20]. При цьому позитивні наслідки отримали і при ХГ-С в разі резистентності до ІФН- α [20, 41]. Застосування УДХК у поєднанні з ІФН- α сприяє поліпшенню переносності ІФН- α , підвищенню терапевтичного ефекту, що давало змогу зменшити його дози [42].

За даними наших досліджень, комбінована терапія ІФН- α з УДХК порівняно з монотерапією ІФН- α у хворих на ХГ-С була ефективнішою: частіше реєстрували стійку вірусологічну (30,0 проти 13,9 %; $p < 0,05$) і біохімічну (73,3 проти 41,7 %; $p < 0,01$) відповідь, рідше виникали побічні ефекти і значно поліпшувалася переносність лікування [2, 9]. У наших роботах також було доведено, що комбінована терапія ІФН- α з УДХК ефективніша, ніж монотерапія ІФН- α , насамперед у хворих на ХГ-С, які зазнали тривалого впливу шкідливих чинників на виробництві: частіше реєструється стійка біохімічна (70,0 проти 25 %; $p < 0,01$) відповідь на лікування. Формування стійкої відповіді на комбіноване лікування ІФН- α з УДХК порівняно з монотерапією ІФН- α супроводжувалося більшими зрушеннями показників імуно-нейрогуморального статусу хворих на ХГ-С. Виявлене [2] найбільше підвищення кількості CD16⁺- й CD8⁺-лімфоцитів, вмісту інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-12 та ІЛ-2, відповідальних за імунний цитоліз, порівняно з показниками у хворих, які отримали терапію ІФН- α , дає змогу думати, що ефект УДХК пов'язаний з його імуномодулювальною дією, яка потенціює противірусний ефект ІФН- α . Препарати УДХК здатні пригнічувати дію ІЛ-4, змінюючи співвідношення вмісту Т-лімфоцитів Th₁ і Th₂ на користь Th₁ [27, 36]. Про найбільшу виразність і адекватність адаптаційних можливостей і резервів організму в умовах комбінованої терапії свідчать також виявлені нами [9] зміни в показниках нейрогуморальної регуляції, насамперед функціональної активності вегетативної нервової системи, які супроводжувалися нормалізацією потужності варіабельності ритму серця (загальної потужності, потужності впливу гуморальних систем, симпатичної та парасимпатичної активності), а також вмісту депонованих еритроцитарних катехоламінів, що забезпечують реалізацію термінової адаптації до стресових впливів і відіграють важливу роль у модуляції довгострокової адаптації до різних фізіологічних і патологічних стимулів [6].

Таблиця. Динаміка біохімічних параметрів у хворих на гострі вірусні гепатити із холестатичним компонентом на тлі лікування «Урсолізином» (M ± m)

Показник	До лікування	Через 2 тиж лікування	Через 1 міс лікування
Хворі, які лікувалися «Урсолізином» (n = 15)			
Загальний білірубін, мкмоль/л	138,9 ± 5,4	74,1 ± 4,8	30,6 ± 3,4
Прямий білірубін, мкмоль/л	96,5 ± 3,8	44,1 ± 3,2	16,8 ± 2,8
Активність АлАТ, ммоль/(год·л)	6,6 ± 1,2	4,2 ± 0,9	1,4 ± 0,4
Активність лужної фосфатази, ум. од.	6737,5 ± 108,7	2915,1 ± 99,7	2301,4 ± 86,1
Хворі, які отримали лише базисну терапію (n = 20)			
Загальний білірубін, мкмоль/л	142,5 ± 4,9	96,8 ± 5,1*	46,1 ± 5,1*
Прямий білірубін, мкмоль/л	101,3 ± 4,1	59,3 ± 3,9*	24,7 ± 3,2
Активність АлАТ, ммоль/(год·л)	6,2 ± 1,4	5,4 ± 1,1	2,8 ± 0,5*
Активність лужної фосфатази, ум. од.	6598,7 ± 110,8	4042,3 ± 103,1*	3109,4 ± 90,7*

Примітка. * Різниця вірогідна порівняно з групою хворих, лікованих «Урсолізином».

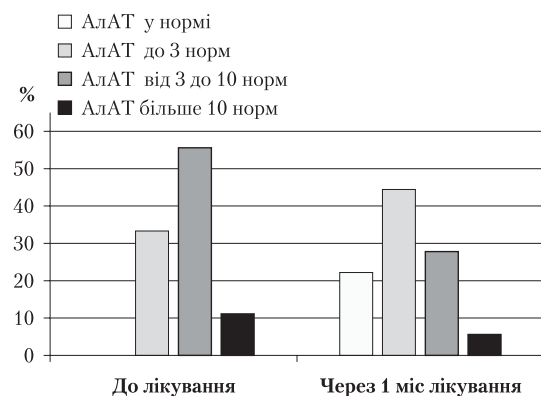


Рисунок. Динаміка виразності цитолітичного синдрому у хворих на хронічні вірусні гепатити на тлі лікування «Урсолізином»

У 2008 р. на фармацевтичному ринку України з'явився препарат УДХК — «Урсолізин» (виробник Magis Farmaceutici S.p.A., Італія, субстанція фірми Egregierge S.p.A., Італія). Його випускають у капсулах по 150 мг або 300 мг УДХК (реєстраційне посвідчення № UA/8078/01/01 та № UA/8078/01/02). Для лікування хронічних гепатитів, гострих вірусних гепатитів, які супроводжуються синдромом холестази, доза препарату становить 10 мг/кг на добу. Тривалість лікування може бути необмеженою і визначається індивідуально.

Ми лікували «Урсолізином» 15 хворих на гострі вірусні гепатити, які перебігали із холестатичним компонентом (4 хворих на гепатит А і 11 хворих на гепатит В), та 18 хворих на хронічні вірусні гепатити (16 хворих на ХГ-С і 2 — ХГ-В).

У хворих на гострі вірусні гепатити, які перебігали з виразним холестатичним компонентом, під впливом «Урсолізину» виявлено позитивний клініко-біохімічний ефект та хороша пере-

носність препарату. У пацієнтів, яким у комплекс лікування ввели «Урсолізин», у середньому через (5,1 ± 1,1) доби зникав свербіж, тоді як у пацієнтів, які не лікувалися препаратами УДХК, цього ефекту досягнуто через (8,2 ± 0,9) доби (p < 0,05). Позитивна клінічна динаміка поєднувалася зі швидшим темпом зниження вмісту білірубину, рівень якого в сироватці крові хворих через 14 діб застосування «Урсолізину» був нижчим, ніж у пацієнтів, не лікованих препаратами УДХК. Про зменшення виразності внутрішньопечінкового холестази свідчило й істотне зниження рівня лужної фосфатази вже через 2 тиж лікування «Урсолізином», а наприкінці 4-го тижня у більшості пацієнтів (86,7 %) цей показник нормалізувався, чого не спостерігалось у хворих, яких не лікували «Урсолізином» (показник активності лужної фосфатази в цій групі залишався підвищеним в аналогічний термін спостереження у 54 % хворих). Позитивний вплив «Урсолізину» щодо виразності синдрому цитолізу у хворих на гострі вірусні гепатити із холестатичним компонентом чітко виявився на 4-му тижні застосування: активність сироваткової аланінамінотрансферази була вірогідно нижчою (p < 0,01), ніж у групі порівняння (таблиця).

У хворих на хронічні вірусні гепатити «Урсолізин» сприяв припиненню диспепсичного синдрому, а також швидшому зниженню активності сироваткової АлАТ порівняно із пацієнтами, які не отримали такого лікування. Через 1 міс лікування «Урсолізином» у 22,2 % хворих нормалізувалася активність АлАТ, у інших — знизилася активність цього ферменту в сироватці крові. Терапія «Урсолізином» хворих на хронічні вірусні гепатити тривала у багатьох пацієнтів 3 міс, при цьому побічних ефектів не зареєстровано.

Висновки

Наявність в «Урсолізину» різноспрямованих ефектів (антихолестатичний, гепатопротективний, антиоксидантний, антиапоптотичний, імуномодульовальний, гіпохолестеринемічний, літолітичний), хороша переносність препарату дають змогу широ-

ко використовувати цей препарат для лікування різних хвороб печінки. Введення «Урсолізину» в комплекс лікування хворих на гострі вірусні гепатити, які перебігають з холестатичним компонентом, а також на хронічні вірусні гепатити сприяє виразній позитивній клініко-біохімічній динаміці.

Список літератури

1. Агзамова Г.С. Опыт лечения урсодезоксихолевой кислотой хронических токсических гепатитов // Медицина труда и промышленная экология.— 2001.— № 1.— С. 39—42.
2. Андрейчин М.А., Рябоконь Е.В. Вплив урсолізу в комбінації з лафероном на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби.— 2004.— № 4.— С. 26—31.
3. Возіанова Ж.І., Корчинський М.С. Хронічні вірусні гепатити // Журн. практ. лікаря.— 2002.— № 6.— С. 7—14.
4. Денисова М.Ф., Березенко В.С. Урсодезоксихолева кислота у лікуванні хронічного гепатиту у дітей // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 3.— С. 71—73.
5. Жданов К.В., Гусев Д.А., Лобзин Ю.В. Урсодезоксихолева кислота — новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов // РЖТК.— 2004.— № 1.— С. 86—91.
6. Мордар А.І. Депонування і транспорт катехоламінів еритроцитами крові в нормі і патології (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— К., 1996.— 47 с.
7. Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С. и соавт. Урсодезоксихолева кислота в лечении острых и хронических вирусных гепатитов у детей // Рос. гастроэнтерол. журн.— 1999.— № 4.— С. 44—49.
8. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. и др. Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении острых и хронических вирусных гепатитов // Информ. письмо.— М., 2006.— 20 с.
9. Рябоконь Е.В. Сравнительный анализ эффективности и влияния на показатели нейроэндокринного статуса монотерапии «Лафероном» и комбинации его с «Урсолізу» у больных хроническим гепатитом С // Запорожский мед. журн.— 2005.— № 1.— С. 77—80.
10. Турьянов М.Х., Федосеев М.А. Применение урсодезоксихолевой кислоты при вирусных гепатитах // Рос. гастроэнтерол. журн.— 1999.— № 2.— С. 72—75.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.— М.: Гэотар Медицина, 1999.— 864 с.
12. Alpini G., Baiocchi L., Glaser S. et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha // Hepatology.— 2002.— Vol. 35.— P. 1041—1052.
13. Angelico M., Gandin C., Pescarmona E. Recombinant interferon-a and ursodeoxycholic acid versus interferon-a alone in the treatment of chronic hepatitis C: A randomized clinical trials with long-term follow-up // Am. J. Gastroenterol.— 1995.— Vol. 90, N 2.— P. 263—269.
14. Azzoroli F., Wang L., Lee J. et al. UDCA diminishes Fas-ligand induced-apoptosis in mouse hepatocytes // J. Hepatol.— 2002.— Vol. 36 (1).— P. 49—54.
15. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // Clin. Liver Dis.— 1999.— Vol. 3.— P. 1—13.
16. Belliveau P.P., Nightingale C.H., Qunitiliani R. et al. Reduction in serum concentrations of ciprofloxacin with hepatobiliary disease // Clin. Infect. Dis.— 1994.— Vol. 19.— P. 354—355.
17. Beuers U., Bilzer M., Chittattu A. et al. Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver // Hepatology.— 2001.— Vol. 33.— P. 1206—1216.
18. Boucher E., Jouanolle H., Andre P. et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic virus C hepatitis: results from a controlled randomized trial in 80 patients // Hepatology.— 1995.— Vol. 21.— P. 322—324.
19. Corpechot C., Carrat F., Bonnard A.M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // Hepatology.— 2000.— Vol. 32.— P. 1196—1199.
20. Fabbri C., Marchetto S., Pezzoli A. Efficacy of ursodeoxycholic acid in association with alpha-interferon for chronic hepatitis C in alpha-interferon non-responder patient // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 12, N 5.— P. 511—515.
21. Fickert P., Zollner G., Fuchsichler A. et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver // Gastroenterology.— 2001.— Vol. 121.— P. 170—183.
22. Fiorucci S., Maccarelli A., Palazetti B. et al. An NO derivativ of UDCA protects against Fas-mediated liver injury by inhibiting caspase activity // Proceedings of the national Academia of Sciences of the USA.— 2001.— Vol. 98.— P. 2652—2657.
23. Fromm H., Sarva R.P., Bazzoli F. Formation of UDCA from chenodeoxycholic acid in the human colon: studies of the role of 7-ketolithocholic acid as an intermediate // J. Lipid. Res.— 1983.— Vol. 24.— P. 841—853.
24. Galsky J. et al. Effect of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis // J. Clin. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 28.— P. 249—253.
25. Galsky J., Banský G. Effect of ursodeoxycholic acid in acute viral hepatitis // 7 International congress for inflectional diseases.— Hong-Kong, 1996.— P. 99.
26. Hagey L.R., Crombie D.L., Espinosa E. et al. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores // J. Lipid. Res.— 1993.— Vol. 34.— P. 1911—1917.
27. Hirano F., Tanaka H., Makino Y. Effect of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on major histocompatibility complex class I gene expression // J. Gastroenterology.— 1996.— Vol. 31, N 1.— P. 55—61.
28. Hofmann A.F. Bile science (cholanology) at the dawn of a new millennium: past progress and challenges for the future. Bile acids in hepatobiliary disease / Ed. by Northfield T.C. et al.— Dordrecht, 2000.— P. 303—331.
29. Holoman J., Glasa J., Kasar J. et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // J. Hepatol.— 2000.— Vol. 32.— P. 210—218.
30. Ikeda T., Sato C., Noguchi O. et al. Improvement of peripheral blood lymphocyte subsets in primary biliary cirrhosis after ursodeoxycholic acid therapy // J. Gastroenterol. and Hepatol.— 1996.— Vol. 11, N 4.— P. 366—372.
31. Katsinelos P., Vasiliadis I., Patakiouta F. et al. UDCA for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin®)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 12, N 3.— P. 365—368.
32. Kurz A.K., Graf D., Schmitt M. Tauroursodesoxycholate-induced choleresis involves p38 (MAPK) activation and translocation of the bile salt export pump in rats // Gastroenterology.— 2001.— Vol. 121.— P. 407—419.
33. Lapenna D., Ciofani G., Festi D. et al. Antioxidant properties of UDCA // Biochemical Pharmacol.— 2002.— Vol. 64, N 11.— P. 1661—1667.
34. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders» // J. Hepatol.— 2001.— Vol. 35.— P. 134—146.
35. Leuschner U. et al. Gallstone dissolution in patients with chronic active hepatitis // Gastroenterology.— 1981.— Vol. 80.— P. 1208—1211.

36. Leushner U., Leusher M., Giildiituna S. Medical treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid // *New Trends in Hepatology*.— 1996.— Vol. 92.— P. 91—95.
37. Meng L.J., Reyes H., Axelson M. et al. Progesterone metabolites and acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Effect of ursodeoxycholic acid therapy // *Hepatology*.— 1997.— Vol. 26, N 6.— P. 1573—1579.
38. Palma J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo // *J. Hepatol.*— 1997.— Vol. 27.— P. 1022—1028.
39. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // *Hepatology*.— 2002.— Vol. 34.— P. 1432—1439.
40. Raungartner G., Veuers U. Урсодооксихолева кислота при холестатических заболеваниях печени: новый взгляд на механизмы действия и терапевтическое применение // *Укр. мед. часопис*.— 2003.— N 2 (34).— С. 33—41.
41. Poupon R.E., Bonnand A.M., Queneau P.E. Randomized trial of interferon-alpha plus ursodeoxycholic acid versus interferon plus placebo in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 35, N 6.— P. 642—649.
42. Regenstein F. New approaches to the treatment of chronic viral hepatitis B and C // *Am. J. Med.*— 1994.— Vol. 96, suppl. 1A.— P. 47—52.
43. Roda E., Mazella G., Bazzoli F. et al. Effect of UDCA administration on biliary lipid secretion in primary biliary cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.*— 1989.— Vol. 34.— P. 528—588.
44. Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C. et al. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome C release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation // *Cell. Death. Differ.*— 1999.— Vol. 6 (9).— P. 842—854.
45. Sama C., Rusticali A.G., Malavolti M. et al. Ursodeoxycholic Acid in Chronic Hepatitis // *Clin. Drug Invest.*— 1997.— N 13.— P. 22—29.
46. Setchell K.D., Balistreri W.F., Lin Q. et al. Metabolism of UDCA in normal subjects and in patients with cholestatic liver disease: biotransformation by conjugation and urinary excretion // *XII International Bile Acid Meeting: Falk Symposium 68*.— Basel, 1992.— P. 37.
47. Silva R., Rodrigues C.M.P., Brites D. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic but prevented by UDCA // *J. Hepatol.*— 2001.— Vol. 34 (3).— P. 402—408.
48. Sola S., Brito M.A., Brites D. et al. Membrane structural changes support the involvement of mitochondrial in the bile salt-induced apoptosis of rat hepatocytes // *Clin. Sci.*— 2002.— Vol. 103 (5).— P. 475—485.
49. Terasaki S., Nakanuma Y., Ogino H. et al. Hepatocellular and biliary expression of HLA antigens in primary biliary cirrhosis before and after ursodeoxycholic acid therapy // *Am. J. Gastroenterol.*— 1991.— Vol. 86 (9).— P. 1194—1199.

Е.В. Рябоконт

Опыт применения препарата «Урсолизин» для патогенетической терапии вирусных гепатитов

Изучали эффективность применения «Урсолизина» для лечения больных с разными болезнями печени, в частности с гепатитами разного генеза. Лечили 15 пациентов с острым вирусным гепатитом, которые протекали с холестатическим компонентом, и 18 с хроническим вирусным гепатитом. Следствия терапии удостоверяют высокую эффективность «Урсолизина», в частности многогранность его влияния (антихолестатического, гепатопротективного, антиоксидантного, антиапоптотического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, литолитического). Это дает основания рекомендовать препарат для применения в комплексе с другими средствами при печеночной патологии.

O.V. Ryabokon'

An experience of the use of Ursolisin for the pathogenetic therapy of viral hepatitis

The investigation has been held for the efficacy of Ursolisin use for the treatment of patients with different liver disorders, in particular, with hepatitis of various etiology. The treatment was held for 15 patients with acute viral hepatitis with cholestatic components and for 18 subjects with chronic form of the disease. The results of the therapy showed the high efficacy of Ursolisin in particular the multiplicity of its effects (anticholestatic, hepatoprotective, anti-apoptotic, immune modulating, hypocholesterolemic, litholytic). This make the ground to recommend this agent for its use in the complex of other preparations for the hepatic pathology.

Контактна інформація

Рябоконт Олена Вячеславівна, д. мед. н., зав. кафедри інфекційних хвороб
69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26
Тел. (061) 224-07-88

Стаття надійшла до редакції 11 листопада 2008 р.