

Патогенетическое обоснование комбинированного применения урсодезоксихолевой и глицирризиновой кислот в терапии заболеваний печени

Прищепенко В. А., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней
ВГМУ, кандидат медицинских наук

Введение

Хронические заболевания печени оказывают существенную нагрузку на систему здравоохранения. При этом клиническая картина заболевания зачастую невыраженная, что затрудняет их диагностику. Несмотря на множественность этиологии заболеваний печени, клинические проявления сводятся к синдромам холестаза, цитолиза гепатоцитов, хроническому воспалению и прогрессированию фиброгенеза.

По итогам дельфийского консенсуса 2023 года была пересмотрена номенклатура заболеваний печени сочетающихся со стеатозом. Так была выделена группа метаболически ассоциированной стеатотической (жировой) болезни печени (MASLD, МАЖБП), Алкогольной болезни печени (ALD, АБП), и появилась новая нозология - метаболически ассоциированная болезнь печени, связанная с повышенным употреблением алкоголя (МетАБП). Кроме того, выделяют криптогенную и стеатотическую болезнь печени специфической этиологии. Основная цель этой классификации — четко классифицировать болезни печени на основе влияния кардиометаболических факторов риска и потребления алкоголя, при этом выделяя пациентов с сочетанными поражениями (МетАБП).

Ранее мы провели ретроспективное исследование с целью оценить количество пациентов подходящих под критерии МетАБП. В выборку вошло 997 пациентов с заболеваниями печени за период 2012 - 2022 год.

Установлено, что 12,6 % пациентов подходили под критерии МАЖБП, в то время как 8,6% пациентов обладали признаками МетАБП. Такие данные совпадают с мировой статистикой [3].

В связи с пересмотром структуры нозологии печени, актуальным вопросом современной гепатологии является оценка места основных лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний, проявляющихся стеатозом печени.

Целью настоящего обзора является патогенетическое обоснование применения препаратов урсодезоксихолевой и глицерризиновой кислот в терапии заболеваний печени.

Патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в терапии заболеваний печени

МАЖБП и АБП имеют схожую патофизиологию: они разделяют общие генетические и эпигенетические факторы, демонстрируют сходный спектр ключевых гистологических признаков: от стеатоза печени до стеатогепатита и цирроза. Заболевания обладают похожими клиническими проявлениями. В то же время у части пациентов наблюдается пересечение этих состояний [4, 5].

Общим механизмом повреждения печени является нарушение регуляции липидного обмена в гепатоцитах. Это проявляется дисбалансом между поступлением, синтезом, распадом и выведением свободных жирных кислот (СЖК). В результате формируются крупные липидные капли, состоящие из нейтрального липидного ядра (главным образом триацилглицеринов и эфиров стеролов), окружённого фосфолипидным монослоем и белками [6, 7, 8, 9].

При МАЖБП накопление липидов в печени является следствием системных метаболических нарушений, главным образом ожирения и инсулинорезистентности [9]. При АБП алкоголь рассматривается как прямой гепатотоксин, нарушающий различные аспекты гомеостаза печени.

Хроническое употребление алкоголя усиливает захват СЖК и синтез липидов в гепатоцитах, одновременно снижая митохондриальное β -окисление и секрецию липопротеинов очень низкой плотности. Всё это способствует прогрессирующему накоплению жира в печени [10, 11].

После формирования стеатоза повреждение печени может развиваться как при МАЖБП, так и при АБП. Ключевые механизмы включают митохондриальную дисфункцию, нарушение функций эндоплазматического ретикулума, образование токсичных метаболитов (например, церамидов, вызывающих гибель клеток), а также активацию иммунных реакций, что приводит к воспалению, стеатогепатиту и прогрессированию заболевания печени [4, 10, 12].

Кроме того, наблюдается нарушение оси «кишечник-печень» и изменение состава микробиоты, дисбаланс метаболизма желчных кислот, дисфункцию синусоидальных эндотелиальных клеток, активацию клеток Ито (звёздчатых клеток печени), сбои в механизмах регенерации и восстановления тканей [4, 8, 13, 14, 15].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является гидрофильной третичной желчной кислотой, основными терапевтическими свойствами которой являются антихолестатическое, цитопротекторное и антиапоптотическое действие. Кроме того, УДХК обладает иммуномоделирующими эффектами [16].

При пероральном приеме УДХК эффективно конкурирует с эндогенными, гидрофобными желчными кислотами. Большая часть УДХК конъюгируется с глицином или таурином, а затем конъюгированная форма соединения выделяется с желчью. В подвздошной кишке происходит реабсорбция УДХК с последующим транспортом в желчь. Такая энтерогепатическая циркуляция является важным фактором терапевтического действия лекарственного средства [17].

Известно, что гидрофобные желчные кислоты способны напрямую активировать рецепторы апоптоза, индуцируют повреждение свободными радикалами и митохондриальную дисфункцию гепатоцитов. Но при этом имеются защитные механизмы, связанные с активацией NF-κB, фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [17, 18].

УДХК оказывает прямое стабилизирующее влияние на клеточные и митохондриальные мембраны гепатоцитов и холангиоцитов. Она ингибирует апоптоз, модулируя митохондриальную дисфункцию. УДХК предотвращает высвобождение проапоптотических факторов (например, цитохрома C), блокируя ключевые этапы клеточной гибели [16]. УДХК стимулирует секрецию желчи, снижает количество гидрофобных желчных кислот, что предотвращает развитие апоптоза. Кроме того, УДХК стимулирует секрецию бикарбоната холангиоцитами, что защищает их от воздействия желчных кислот [16, 17].

Эффективность УДХК при нехолестатических ХЗП, таких как НАЖБП/НАСГ, подтверждается значительным снижением биохимических маркеров цитолиза. Исследования указывают на то, что терапия УДХК ассоциирована с выраженным уменьшением сывороточных уровней АЛТ, АСТ и ГГТ у пациентов с НАЖБП, что свидетельствует о ее гепатопротекторном действии [19].

В нашем исследовании при анализе экспрессии генов у пациентов как с МАЖБП, так и с АБП установлена повышенная экспрессия генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов IL-1, 4, 6, 8, 13, 17, которые обеспечивают активацию генов связанных с JAK/STAT сигнальным путем. В то же время наблюдается выработка противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, 11, обеспечивающих рост и пролиферацию клеток, ангиогенез, регуляцию процессов апоптоза. Так же

нами лабораторно подтверждено повышение уровней интерлейкинов-10, 13 и 17 у пациентов как с хроническим гепатитом, так и с циррозом печени алкогольной этиологии [20, 21, 22, 23]. УДХК проявляет умеренные иммуномодулирующие свойства. Исследования показали ее способность к иммуносупрессии, в частности, за счет подавления пролиферации тимоцитов, индуцированной конканавалином А и опосредованной интерлейкином-1 (IL-1). Кроме того, показано влияние на патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов. Так, УДХК подавляла секрецию интерлейкинов-1, 2, 4, 6 гамма-интерферона. При этом противовоспалительное действие монопрепаратов УДХК не выраженное и является опосредованным, прежде всего за счет изменения реологических свойств желчи [16].

Под влиянием провоспалительных цитокинов при любом повреждающем факторе - метаболических изменения при МАЖБП, приеме алкоголя при АБП или сочетанном воздействии при МетАБП, происходит активация звездчатых клеток печени, стимулирующих процессы фиброгенеза. Влияние препаратов УДХК на цитокиновый статус пациентов приводит к развитию антифибротического эффекта [17].

Таким образом, урсодезоксихолевая кислота, обладая множеством свойств имеет прямые патогенетически обоснованные точки приложения как при МАЖБП, АБП, так и при МетАБП. Однако, при этом следует учитывать невыраженное противовоспалительное действие УДХК ограничивает ее применение в качестве монотерапии воспалительных форм заболеваний печени, так и в качестве антифибротического препарата.

По данным различных исследований наблюдается положительная динамика печеночных ферментов при МАЖБП и АБП, однако гистологические изменения обнаружены не во всех исследованиях [24]. В то же время было показано, что УДХК не оказывает значимого влияния на

антропометрические показатели или, что более важно, на гистологические изменения печени, такие как выраженность фиброза или стеатоза. Этот факт обусловлен тем, что УДХК, будучи превосходным цитопротектором и антихолестатическим агентом, не обладает достаточной прямой активностью для модуляции хронического воспаления и фиброгенеза, которые являются ключевыми двигателями прогрессии НАСГ до цирроза [25]. Это ограничение обосновывает необходимость комбинирования с агентами, обладающими выраженными антифибротическими и противовоспалительными свойствами.

Глицерризиновая кислота как компонент противовоспалительной терапии заболеваний печени

Глицерризиновая кислота (ГК) — это соединение тритерпеновой природы растительного происхождения, обладающее широким спектром биологической активности. Ее гепатопротекторное действие выходит за рамки простой защиты гепатоцитов и включает антистеатозную, антицитолитическую, противовоспалительную, антифибротическую и антиапоптотическую активность [26].

Центральным механизмом, обеспечивающим эффективность ГК при хронических гепатитах, является ее способность модулировать ключевые сигнальные пути воспаления и стресса. ГК оказывает мощное противовоспалительное действие путем ингибирования активации и последующей транслокации в ядро клетки ядерного фактора каппа-В (NF-κB). Поскольку NF-κB регулирует транскрипцию множества генов, участвующих в воспалении, апоптозе и пролиферации, угнетение его активности приводит к выраженному снижению экспрессии: Провоспалительных цитокинов, хемокинов (CCL5, MCP-1) и молекул адгезии (VCAM-1, NCAM) [26].

Как было отмечено выше, в развитии заболеваний печени важная роль принадлежит провоспалительным цитокинов IL-1,4, 6, 8, 13,17 [20,21,22,23]. Глицерризиновая кислота тормозит высвобождение ФНО-альфа,

миелопероксидаз, подавляет синтез интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1, ИЛ-17, простагландина E2, селектина Р, активирует гены STAT-3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3). Снижение активности провоспалительных цитокинов препятствует активации и пролиферации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез [26].

ГК участвует в борьбе с оксидативным стрессом, путем повышения уровня восстановленного глутатиона, тем самым стимулируя нейтрализацию активных форм кислорода (АФК) [26]. Важно отметить, что механизм антиоксидантного действия ГК является опосредованным, она оказывает противовоспалительное действие, ингибируя именно генерацию АФК нейтрофилами [27]. Такой механизм действия является высоко целенаправленным и патогенетически обоснованным в условиях хронического гепатита, где именно нейтрофильные клетки способствуют прогрессии повреждения печени.

Комбинированное применения препаратов урсодезоксихолевой и глицерризиновой кислот

Выступая в роли формообразующего вещества, ГК может улучшать био доступность других активных молекул в комбинации. В контексте совместного применения с УДХК эта роль ГК потенциально может привести к оптимизации абсорбции и/или метаболизма УДХК, способствуя более полному раскрытию ее терапевтического потенциала [26]. ГК обеспечивает противовоспалительную и антифибротическую активность, которая не выражена при монотерапии УДХК, что делает ее важным компонентом комбинированной терапии при хронических заболеваниях печени.

Наиболее значимый синергизм проявляется при лечении хронических заболеваниях печени, осложненных внутрипеченочным холестазом. Совместное применение УДХК, устраняющей токсичность ЖК, и ГК, подавляющей хроническое воспаление, приводит к более полному и быстрому

разрешению как цитолиза, так и холестаза [26, 27].

Одним из первых исследований эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией является исследование у 170 пациентов с хроническим гепатитом С. После 24 недель лечения концентрации АСТ и АЛТ значительно снизились в обеих группах, однако снижение было статистически более выраженным в группе комбинированной терапии. Нормализация уровней ферментов также была достигнута чаще в группе комбинированной терапии. Также в группе комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое снижение ГГТ по сравнению с группой монотерапии УДХК [28].

Также было показано, что при НАЖБП/НАСГ ГК, благодаря своим антифибротическим, антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, усиливает терапевтический эффект УДХК. Клинически это сопровождалось более быстрым снижением уровней трансаминаз в группе пациентов с комбинированной терапией, по сравнению с монотерапией УДХК [25].

Заключение

В свете изменившейся классификации заболеваний печени необходимо оптимизировать подходы к терапии патологии печени. При этом назначение препаратов урсодезоксихолевой и глицеризиновой кислот патогенетически обосновано как при метаболически ассоциированной жировой болезни печени, алкогольной болезни печени, так и при сочетании метаболического и алкогольного поражения печени при метаболической, ассоциированной с повышенным употреблением алкоголя болезни печени. Урсодезоксихолевая кислота влияет преимущественно на реологические свойства желчи, стабилизацию гепатоцитов, митохондриальную активность, в то время как глицеризиновая кислота оказывает противовоспалительное действие, влияя на цитокиновый обмен. Комбинированная терапия УДХК и ГК патогенетически и клинически обоснована при вышеперечисленных заболеваниях.

Источники литературы

1. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / M. E. Rinella, J. V. Lazarus, V. Ratzu [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 78, № 6. – P. 1966–1986. - doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
2. Kim, G.-A. Critical appraisal of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Implication of Janus-faced modernity / G.-A. Kim, J. H. Moon, W. Kim // *Clin Mol Hepatol*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 831–843. - doi: 10.3350/cmh.2023.0277.
3. Pryshchepenko, V.A. The prevalence of metabolic associated liver disease (MetALD) among patients with liver cirrhosis / Pryshchepenko V., H. Samaraweera // 77-ая Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых "Актуальные вопросы современной медицины и фармации" (24-25 апреля 2025 г.). – Витебск, 2025.
4. Díaz, L.A., Arab, J.P., Louvet, A. et al. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 764–783 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00822-y>
5. Arab J. P., Díaz L. A., Rehm J., et al., “Metabolic Dysfunction and Alcohol-Related Liver Disease (MetALD): Position Statement by an Expert Panel on Alcohol-Related Liver Disease,” *Journal of Hepatology* (2024), 10.1016/j.jhep.2024.11.028.
6. Jeon S. and Carr R., “Alcohol Effects on Hepatic Lipid Metabolism,” *Journal of Lipid Research* 61 (2020): 470–479. <https://doi.org/10.1194/jlr.R119000547>
7. Kawano Y. and Cohen D. E., “Mechanisms of Hepatic Triglyceride Accumulation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease,” *Journal of Gastroenterology* 48 (2013): 434–441 <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0758-5>
8. Marek G. W. and Malhi H., “MetALD: Does It Require a Different

Therapeutic Option?,” *Hepatology* 80 (2024): 1424–1440, 10.1097/HEP.0000000000000935.

9. Bansal S. K. and Bansal M. B., “Pathogenesis of MASLD and MASH - Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 59, no. Suppl 1 (2024): S10–S22. <https://doi.org/10.1111/apt.17930>

10. Wu X., Fan X., Miyata T., et al., “Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease,” *Annual Review of Pathology* 18 (2023): 411–438. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435>

11. Mandrekar P. and Mandal A., “Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease,” *Clinics in Liver Disease* 28 (2024): 647–661. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2024.06.005>

12. Li Y., Yang P., Ye J., Xu Q., Wu J., and Wang Y., “Updated Mechanisms of MASLD Pathogenesis,” *Lipids in Health and Disease* 23 (2024): 117. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02108-x>

13. Raya Tonetti F., Eguileor A., Mrdjen M., et al., “Gut-Liver Axis: Recent Concepts in Pathophysiology in Alcohol-Associated Liver Disease,” *Hepatology* 80 (2024): 1342–1371, 10.1097/HEP.0000000000000924.

14. Fromenty B. and Roden M., “Mitochondrial Alterations in Fatty Liver Diseases,” *Journal of Hepatology* 78 (2023): 415–429. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.020>

15. Ayares G, Diaz LA, Idalsoaga F, Alkhouri N, Nouredin M, Bataller R, Loomba R, Arab JP, Arrese M. MetALD: New Perspectives on an Old Overlooked Disease. *Liver Int.* 2025 May;45(5):e70017. doi: 10.1111/liv.70017. PMID: 40179033; PMCID: PMC11967760.

16. Trauner. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases / Trauner, Graziadei // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 13, № 8. – P. 979–995 DOI: [10.1046/j.1365-2036.1999.00596.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00596.x)

17. Maevskay, M. V. Ursodeoxycholic acid: unique properties and clinical applications / M. V. Maevskay // *Medicinskij sovet.* – 2023. – № 8. – P. 96–105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>
18. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., Steer C.J., Rodrigues C.M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1721–1734. <https://doi.org/10.1194/jlr.R900011-JLR200>
19. Ursodeoxycholic Acid's Effectiveness in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / V. S. Patel, S. F. Mahmood, K. H. Bhatt [et al.] // *Euroasian journal of hepatogastroenterology.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 92–98. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1434
20. Юпатов, Г.И. Генетические особенности, связанные с обменом интерлейкинов у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой вследствие вирусного гепатита С / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко, З.Г. Юпатова, О.А. Прищепенко // *Вестник ВГМУ.* – 2022. - № 3. – С. 27 – 34. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.3.27>
21. Юпатов, Г.И. Диагностическая и экономическая эффективность схем дифференциальной диагностики хронического гепатита и цирроза печени, основанных на определении интерлейкина-13, альфа-1-дефензина и ферментативных активностей сыворотки крови / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2020. - № 4. – С. 84-92. <https://www.doi.org/10.14427/jipai.2020.4.84>
22. Pryshchepenko, V.A. Interleukin-10 levels in patients with alcoholic liver disease / V.A. Pryshchepenko // *Dok. gastroenterol.* – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 29. – 36 (In Russ.) DOI:[10.17116/dokgastro20231201129](https://doi.org/10.17116/dokgastro20231201129)
23. Юпатов, Г.И., Роль баланса интерлейкинов-10 и -17 в развитии цирроза печени / Г.И. Юпатов, В.А. Прищепенко // *Вестник ВГМУ.* – 2025. – Том 24, №5. – С. 30-35. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.5.30>

24. The therapeutic mechanisms and beneficial effects of ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / S. I. Stan, V. Biciușcă, D. Clenciu [et al.] // *Medicine and Pharmacy Reports*. – 2023. – Vol. 97, № 1. – P. 12–25 [10.15386/mpr-2629](https://doi.org/10.15386/mpr-2629)

25. Combination of ursodeoxycholic acid and glycyrrhizic acid (Phosphogliv URSO) in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: results of a multicenter randomized clinical trial on efficacy and safety / N. I. Geivandova, V. G. Morozov, M. Yu. Zaitsev [et al.] // *Rus. J. Evid.-Bas. Gastro.* – 2025. – Vol. 14, № 3. – P. 71. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251403171>

26. Prikhodko, V. A. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of combined use of glycyrrhizinic acid / V. A. Prikhodko, S. V. Okovityi // *jour.* – 2023. – № 8. – P. 141–150. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-141-150>

27. Mechanism of Anti-Inflammatory Action of Glycyrrhizin: Effect on Neutrophil Functions Including Reactive Oxygen Species Generation / H. Akamatsu, J. Komura, Y. Asada, Y. Niwa // *Planta Med.* – 1991. – Vol. 57, № 02. – P. 119–121

28. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients / A. Tsubota, H. Kumada, Y. Arase [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 1999. – Vol. 11, № 10. – P. 1077–1084. <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00002>