

ГЕЛЬМИНТЫ – КАК ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Запорожан Н.М.¹, Михайловская Л.В.²

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия, e-mail: nikolas.flay@mail.ru¹, malysh1950@gmail.com²

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) одна из актуальных проблем современной гепатологии и медицины в целом. В России МАЗБП занимает ведущее место в структуре заболеваний внутренних органов, а среди заболеваний печени первое место. Это полиэтиологическое коморбидное заболевание с патогенетическими вариантами повреждения печени и возможными неблагоприятными исходами. Доказано, что гельминты вредны для человека, однако они могут предотвращать воспалительные, аутоиммунные и метаболические заболевания с помощью своих продуктов выделения/секреции, таких как внеклеточные пузырьки, гликаны, белки и микроРНК. Паразитарные метаболиты способны индуцировать иммунный ответ 2-го типа, эффективно контролировать воспалительную реакцию хозяина, регулировать восстановление тканей и нарушенный метаболизм углеводов, липопротеинов, благотворно влиять на микробиоту кишечника, способствовать заживлению ран. Создание препаратов на основе метаболитов гельминтов – может быть оригинальным методом лечения заболеваний, связанных с ожирением, включая МАЗБП.

Ключевые слова: Жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гельминты, паразиты, лечение.

HELMINTHS – AS A TREATMENT OPTION IN METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Zaporozhan N.M.¹, Mikhailovskaya L.V.²

Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: nikolas.flay@mail.ru¹, malysh1950@gmail.com²

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the topical issue of modern hepatology and medicine in general. In Russia, MAFLD takes a leading role in the structure of diseases of internal organs and it goes first among liver diseases. This is a polyethiological comorbid disease with pathogenetic peculiarities of liver damage and possible adverse outcomes. Helminths are harmful to humans, however, they can prevent inflammatory, autoimmune, and metabolic diseases with their excretion/secretion products, such as extracellular vesicles, glycans, proteins, and microRNAs. Parasitic metabolites are able to induce a type 2 immune response, effectively control the inflammatory response of the human organism, promote wound healing, regulate tissue repair and impaired metabolism of carbohydrates, lipoproteins, have a beneficial effect on the intestinal microbiota. The development of drugs based on helminth metabolites may become an original method for the treatment of obesity-related diseases, including MAFLD.

Keywords: Fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, helminths, parasites, treatment.

Введение

С повышением уровня жизни в современном обществе, ожирение и связанный с ним метаболический синдром, превратились в глобальную эпидемию, особенно в развитых западных странах и богатых регионах в других стран. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) одна из актуальных проблем современной гепатологии и медицины в целом. В России МАЗБП занимает ведущее место в структуре заболеваний

внутренних органов, а среди заболеваний печени первое место (71,6%) и рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний не только печени, но и заболеваний сердечно-сосудистой системы, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), злокачественных новообразований различной локализации и ряда других коморбидных состояний [1]. МАЖБП увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза. В РФ по данным популяционного исследования DIREG 2 (2014 г.) частота МАЖБП составила 37,1% [2]. Ожидается, что к 2030 году численность населения с данной патологией увеличится на 21% [3]. Кроме того, МАЖБП все чаще диагностируется у детей и подростков с ожирением.

Несмотря на то, что жировая болезнь печени ложится огромным бременем на здоровье общества и экономическую сферу, медицинскую промышленность, лечение МАЖБП представляет собой очень сложную проблему. Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям по диагностике и лечению МАЖБП, имеются алгоритмы, определяющие медикаментозные и не медикаментозные подходы к лечению этой патологии. В то же время проводятся многочисленные исследования, изучающие новые, оригинальные, порой, альтернативные методы патогенетической терапии МАЖБП.

Цель исследования: определить влияние гельминтозов и их продуктов на патогенез МАЖБП, изучить новые терапевтические стратегии лечения пациентов с данной нозологией.

Материал и методы исследования: изучение литературы, статей с современными исследованиями патогенеза МАЖБП и новыми оригинальными методами ее лечения, анализ и синтез полученных данных.

Результаты исследования

С 1980-х годов заболеваемость аллергическими и аутоиммунными заболеваниями значительно возросла в западных странах и большинстве современных стран из-за улучшения условий жизни людей и снижения заболеваемости основными инфекционными и паразитарными заболеваниями [4]. Широкая общественность единодушно утверждает, что гельминты вредны для человека. Однако “гигиеническая гипотеза” предполагает, что гельминтозные инфекции могут в некоторых случаях оказывать благотворное воздействие на хозяина, а их продукты могут быть потенциальными терапевтическими средствами. Гельминты могут предотвращать воспалительные, аутоиммунные и метаболические заболевания с помощью своих продуктов выделения/секреции, таких как внеклеточные пузырьки, гликаны, белки и микроРНК.

Паразитарная инфекция может индуцировать иммунный ответ 2-го типа, эффективно контролировать воспалительную реакцию хозяина, способствовать заживлению ран и регулировать восстановление тканей.

Недавнее эпидемиологическое исследование показало, что предшествующая шистосомная инфекция положительно влияет на течение жировой дистрофии печени и ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Эти данные могут обеспечить новое направление профилактики и лечения жировой болезни печени и ИБС. В связи с этим необходимо определить способность глистной инфекции и/или ее продуктов влиять на течение и прогноз МАЖБП.

1. Патогенез МАЖБП

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – это заболевание печени метаболического генеза, без влияния экзогенных токсических факторов (экзогенный этанол и другие специфические факторы), обусловленное накоплением липидов в клеточных элементах печеночной дольки. Гистологически МАЖБП определяется при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов с формированием характерных морфологических изменений: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз или аденокарцинома [1]. Пациенты с стеатогепатитом подвергаются высокому риску возможной терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Патогенез МАЖБП сложен. Инсулинорезистентность (ИР), которая приводит к нарушению углеводного и липидного обмена, является основным патогенетическим механизмом развития МАЖБП и метаболического синдрома (МС), результатом которого является избыток свободных жирных кислот (СЖК). Современная теория «множественных ударов» рассматривает патогенез МАЖБП как многообразные совместные влияния на генетически и эпигенетически предрасположенных к данной патологии лиц. Это и резистентность к инсулину, и выработка адипокинов, факторы питания, микробиом кишечника и т. д. [1].

Варианты патогенетических цепочек при МАЖБП

1) Увеличение содержания свободных жирных кислот (СЖК). Жирные кислоты, образующиеся в результате избыточного липолиза триглицеридов в жировой ткани, доставляются в печень, что приводит к ее стеатозу. ИР вызывает нарушения углеводного обмена и способствует увеличению липогенеза de novo, что является еще одним основным фактором, способствующим увеличению количества СЖК. Избыточная доставка жирных кислот в печень усиливает их β -окисление и способствует липотоксичности, что приводит к окислительному стрессу [3].

2) Воспалительный процесс в печени обусловлен тем, что активированные иммунные клетки, выделяя провоспалительные цитокины, способствуют переходу стеатогепатоза в стеатогепатит и прогрессированию фиброза печени [2].

3) Нарушение регуляции кишечной микробиоты. Нарушение «кишечно-печеночной оси», (функциональной двусторонней связи между кишечным микробиомом и печенью), является важным механизмом развития и прогрессирования МАЖБП. При наличии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) разрушаются межклеточные плотные соединения слизистой оболочки кишечника [3], формируется повышенная кишечная проницаемость, (теория «дырявой кишки») [1]), что способствует попаданию бактериальных липополисахаридов в системный кровоток, увеличивает их поступление в печень и стимулирует воспалительный иммунный ответ.

2. Защитные механизмы при МАЖБП, опосредованные гельминтами

Гельминтозные инфекции могут противодействовать аллергическим и аутоиммунным расстройствам. Однако защита, опосредованная паразитами, не ограничивается аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. Недавние исследования показали, что хроническая гельминтозная инфекция или продукты, полученные из гельминтов, оказывают благотворное влияние на метаболизм хозяина, течение сахарного диабета (СД) 2 типа, уменьшают резистентность к инсулину [5].

2.1. Паразитарная регуляция дислипидемии при МАЖБП

Учитывая, что МАЖБП тесно связана с нарушениями метаболизма липопротеинов, коррекция этих нарушений может существенно повлиять на развитие болезни. Многочисленные эксперименты как на подопытных животных, так и некоторые исследования на добровольцах, подтвердили, что гельминтозы и их производные молекулы уменьшают ожирение, ИР и повышают толерантность к глюкозе. Так, инфекция *Nippostrongylus brasiliensis* (*N. brasiliensis*) уменьшает прибавку в весе и массу жировой ткани, стеатоз печени, снижает экспрессию ключевых липогенных ферментов и улучшает метаболизм глюкозы [6]. Инфекция *Schistosoma japonicum* (*S. japonicum*) активирует связанные с гликолизом гены и подавляет ген глюконеогенеза G6pc в печени мыши. Кроме того, инфекция *S. japonicum* снижает экспрессию генов синтеза жирных кислот и гена поглощения липидов, а также повышает экспрессию гена, связанного с окислением жирных кислот [4].

По результатам мета-анализа было показано, что гельминтозная инфекция способствует более низкому уровню глюкозы в крови натощак, метаболический синдром и СД 2 типа возникают

реже, чем у людей без инфекции. Гельминтозы, как правило, улучшают метаболизм липопротеинов, но разные виды гельминтов оказывают разное воздействие. Инфицированные *Schistosoma haematobium* (*S. haematobium*) демонстрируют снижение уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), особенно у лиц с избыточным весом/ожирением. Уровни ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в сыворотке крови обратно пропорционально коррелируют с интенсивностью инфекции *S. Haematobium* у лиц с избыточным весом/ожирением. Инфекция *S. Haematobium* улучшает липидный профиль у лиц с избыточным весом и способствует снижению риска кардиометаболических заболеваний, вызванных гиперлипидемией [6]. Таким образом, гельминтозы или молекулы, полученные из гельминтов, могут благоприятно влиять на течение МАЖБП, регулируя метаболизм липопротеинов.

2.2. Паразитарная регуляция воспалительной реакции при МАЖБП

Ожирение - это хроническое воспаление, также называемое мета-воспалением, которое легко изменяет метаболизм липопротеинов и резистентность к инсулину и, в конечном итоге, приводит к развитию СД 2 типа, МАЖБП, ИБС и другим заболеваниям. Различные врожденные и адаптивные иммунные клетки, активирующиеся в жировой ткани и печени, продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , что приводит к ИР и нарушению метаболической регуляции углеводного и липидного обмена. Гельминтозная инфекция эффективно индуцирует иммунные реакции 2-го типа, которые характеризуются активацией Th2, секрецией IL-4, IL-5 и IL-13 и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа. Также инфекция индуцирует иммунную толерантность, которая характеризуется обилием IL-10 и TGF- β , секретируемых регуляторными Т-клетками, регуляторными В-клетками, дендритными клетками и макрофагами М [4]. Иммунный ответ на гельминтозы может подавлять воспаление при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, воспаление при ожирении, СД 2 типа, метаболическом синдроме и МАЖБП.

Так, инфекция *Litomosoides sigmodontis* (*L. sigmodontis*) приводила к привлечению эозинофилов и макрофагов в эпидидимальной жировой ткани и стимулировала гомеостаз глюкозы у мышей. Заражение *Heligmosomoides polygyrus* (*H. polygyrus*) увеличило чувствительность к инсулину и уменьшило накопление жира в печени и воспаление, связанное с ожирением. Инфекция *N. Brasiliensis* повышала уровни IL-5 и IL-13 в висцеральной жировой ткани и чувствительность к инсулину. IL-33 стимулировал ILC2s, продуцировал IL-5 и IL-13, стимулировал эозинофилы и, альтернативно, активировал макрофаги в жировой ткани, тем самым способствуя метаболическому гомеостазу. Аналогичным образом, инфекция *S. Mansoni* увеличивала количество эозинофилов и макрофагов в белой жировой ткани,

повышала чувствительность к инсулину, снижала прибавку в весе, жировую массу и размер адипоцитов [6]. Адипонектин может ингибировать дифференцировку Th1 и Th17 клеток, снижать уровень IFN- γ и IL-17 у мышей с повышенным уровнем липидов, тем самым уменьшая ИР у мышей с ожирением [5]. Аналогичным образом, LNFPIII из *S. Mansoni* улучшил гомеостаз глюкозы, и этот процесс частично опосредован IL-10, секретлируемым дендритными клетками и макрофагами [6].

2.3. Паразитарная регуляция дисбиоза кишечной микробиоты при МАЖБП

В патогенезе МАЖБП даже при отсутствии МС (у 10-15% больных) доказана роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [2]. Мета-анализ 10 исследований установил высокую связь между синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и МАЖБП [8].

При СИБР формируется эндотоксемия с повреждением гепатоцитов и сосудистого эндотелия, активация перекисного окисления липидов, окислительный стресс, нарушение синтеза аполипопротеинов А и С (транспортная форма для ТГ в процессе образования ЛПОНП).

Однако гельминтозы могут изменять состав и функции кишечной микробиоты, улучшать метаболизм хозяина, уменьшать системное воспаление и повышать чувствительность к инсулину. Худхаир З. и его коллеги обнаружили, что *N. Brasiliensis* инфекция заметно изменяет состав кишечной микробиоты, индуцирует иммунные реакции 2-го типа в жировой ткани, печени и кишечнике и способствует гомеостазу глюкозы, тем самым предотвращая СД 2 типа [7]. Инфекция *N. brasiliensis* увеличивает количество протеобактерий у мышей с высоким гликемическим индексом и увеличивает количество Clostridiales и Desufovibrionales у мышей с высоким содержанием жира. Кроме этого повышается уровень короткоцепочечных жирных кислот, что может быть полезно для регуляции воспаления и повышения чувствительности к инсулину. Было обнаружено, что инфекция *Strongyloides venezuelensis* модифицировала кишечную микробиоту, в первую очередь за счет увеличения *Lactobacillus* spp у мышей с высоким содержанием жира [4]. Это изменение микробиоты увеличило выработку противовоспалительных цитокинов, индуцировало поляризацию макрофагов в жировой ткани, и снизило уровень липополисахаридов в сыворотке крови, тем самым способствуя гомеостазу метаболизма глюкозы. Гельминты могут влиять на иммунную функцию хозяина, выделяя различные молекулы, или косвенно, изменяя микробиоту кишечника [6]. Взаимодействие между гельминтами и микробами может формировать

гомеостаз иммунной системы, улучшая тем самым метаболический гомеостаз и иммунный баланс при ожирении, метаболическом синдроме и МАЖБП.

Конечно, хотя гельминты и их молекулы оказывают благоприятное воздействие на ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и МАЖБП, требуется еще много исследований, многие проблемы еще предстоит рассмотреть. Заражение гельминтами «в чистом виде» может вызвать ряд патологических процессов – интоксикацию, аллергические реакции, анемию, задержку роста, прогрессирующий фиброз печени, портальную гипертензию и многое другое.

Несмотря на эти проблемы, молекулы некоторых гельминтов эффективны и безопасны, особенно для лечения МАЖБП. Большинство исследований о гельминтозной регуляции заболеваний, связанных с МАЖБП, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром, были сосредоточены на нематодах и трематодах, таких как *N. brasiliensis*, *H. polygyrus*, *L. sigmodontis*, *S. venezuelensis*, *S. Mansoni* и *S. Japonicum* [4].

Выводы: таким образом, гельминтозы или молекулы, полученные из гельминтов, могут улучшить течение МАЖБП, регулируя нарушенный метаболизм липопротеинов, углеводов, кишечный микробиом. Гельминты и их продукты могут внести многообещающий вклад в инновационную терапию жировой болезни печени, воздействуя на воспаление, как ключевой механизм патогенеза МАЖБП. Эти клинические испытания закладывают основу для разработки следующего поколения методов лечения заболеваний, связанных с ожирением, включая МАЖБП. Создание безопасных препаратов на основе молекул гельминтов требует дальнейших исследований.

Список литературы

1. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52;
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. РЖГГК. 2016; 2: 24-42;
3. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: The state of the disease // Gastroenterology (2020) 158(7); [Электронный ресурс]. URL: <https://doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052> (Дата обращения: 15.10.2022);

4. Xi Liu, Yuyun Jiang, Jixian Ye, Xuefeng Wang. Helminth infection and helminth-derived products: A novel therapeutic option for non-alcoholic fatty liver disease // *Front. Immunol., Sec. Parasite Immunology*, 2022; [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999412> (Дата обращения: 09.10.2022).
5. Bach J.F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: The role of pathogens and commensals // *Nat. Rev. Immunol.* (2018) 18(2); [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.111> (Дата обращения: 09.10.2022);
6. Bruce Zhang, David Gems. Gross ways to live long: Parasitic worms as an anti-inflammaging therapy? // *eLife* 2021; [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.7554/eLife.65180> (Дата обращения: 15.10.2022);
7. Khudhair Z., Alhallaf R., Eichenberger R.M., Whan J., Kupz A., Field M., Krause L., Wilson D.T., Daly N.L., Giacomini P., Sotillo J., Loukas A. Gastrointestinal helminth infection improves insulin sensitivity, decreases systemic inflammation, and alters the composition of gut microbiota in distinct mouse models of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2021. vol. 11. no. 606530.
8. Wijarnpreecha Karn A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2020, Vol. 32, Issue 5, pp. 601–608 doi:10.1097/MEG.0000000000001541