

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности: 8D10102 «Медицина» Амиркуловой Айнуры Аскарбековны на тему «Клинико-генетические особенности неалкогольного стеатогепатита в Республике Казахстан»

Актуальность темы исследования:

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных форм хронических заболеваний печени во всем мире, охватывая до 25% взрослого населения [Sepanlou et.al., 2020]. В последние десятилетия НАЖБП стала неотъемлемой частью метаболического синдрома и тесно связана с такими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые болезни [Watt M.J. et al., 2019]. По данным ВОЗ, число случаев метаболического синдрома и ожирения в мире значительно возросло, что привело к увеличению числа пациентов с НАЖБП и его осложнениями, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени и гепатоцеллюлярную карциному [WHO, Geneva, 2021].

Особую актуальность проблема НАЖБП приобретает в контексте Казахстана. Так, по данным местных исследований, частота встречаемости НАЖБП среди взрослого населения Казахстана продолжает увеличиваться, что требует разработки локальных стратегий диагностики и лечения [Нерсесов В.А. et.al., 2017].

Многочисленные исследования подчеркивают, что патогенез НАЖБП связан с рядом генетических факторов, таких как полиморфизмы PNPLA3, TM6SF2 и MBOAT7, которые оказывают влияние на метаболизм липидов в печени и риск фиброза [Sookoian S. et.al., 2023]. Микробиом кишечника также оказывает значительное влияние на развитие и прогрессию НАЖБП. Нарушения в составе микробиоты могут способствовать инсулинорезистентности, воспалению и развитию фиброза печени [Rau M. et al., 2018]. Исследования последних лет подчеркивают, что микробиом может модифицировать генетическую предрасположенность и оказывать влияние на клиническое течение заболевания [Pirola C.J. et al., 2022].

Актуальность нашего исследования усиливается необходимостью разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению НАЖБП на основании данных о генетических особенностях и составе микробиоты у пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования:

Изучение генетических и микробиотических особенностей неалкогольного стеатогепатита у населения Республики Казахстан и их влияние на клинико-лабораторные проявления и прогрессирование заболевания для разработки алгоритма ранней диагностики и персонализированного лечения.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние генетических маркеров PNPLA3 и TM6SF2 на лабораторные и клинические проявления неалкогольного стеатогепатита у казахстанского населения.
2. Проанализировать влияние генетических полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2 на прогрессирование неалкогольного стеатогепатита.
3. Исследовать состояние микробиома кишечника и его взаимосвязь с лабораторными показателями у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.
4. Разработать на основе полученных данных алгоритм ранней диагностики стеатогепатита в клинической практике, основанные на индивидуальных генетических и клинических особенностях пациентов.

Дизайн исследования:

Обсервационное аналитическое исследование по типу «случай-контроль».

На первом этапе исследование охватило 197 пациентов с заболеванием печени. После проведения общеклинических (опрос жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр), диагностических мероприятий из исследования были исключены пациенты с другими причинами гепатита (вирусный гепатит, лекарственный гепатит, аутоиммунный гепатит и тд).

На следующем этапе исследование были включены 61 пациент, у которых был проведен детальный сбор клинических, физикальных данных, лабораторно инструментальных обследований, анализ генетического профиля и изучение микробиома кишечника для изучения влияния различных мутаций на клиническое течение стеатогепатита.

Методы исследования:

1. Клинический (сбор клинико-анамнестических данных) и физикальный осмотр.
2. Инструментальный (УЗИ ОБП, Фибросканирование печени, ЭГДС)
3. Лабораторный (ОАК, биохимический анализ крови, ИФА на гепатиты, аутоиммунные маркеры, АФП.
4. Забор крови на генетическое исследование на полиморфизм генов PNPLA3 и TM6SF2.
5. Секвенирование кал на микробиом толстого кишечника
6. Статистический (статистическая обработка полученных данных)

Новизна исследования:

1. Впервые проведен комплексный анализ клинико-генетических особенностей стеатогепатита с учетом генетических полиморфизмов генов PNPLA3 и TM6SF2 в казахстанской популяции.
2. Впервые проведена оценка влияния микробиома толстого кишечника на клиническую картину и прогрессирование заболевания, а также изучение взаимосвязи генетических особенностей и состава микробиоты у казахстанских пациентов с стеатогепатитом на основе секвенирования нового поколения (NGS).
3. Впервые выявлена тенденция к повышенному риску развития фиброза печени у пациентов с полиморфизмом гена TM6SF2 при неалкогольном стеатогепатите, что открывает новые возможности для прогнозирования

прогрессии заболевания и разработки персонализированных подходов к его лечению и раннему выявлению групп риска.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Исследование показало, что наличие полиморфизма в гене TM6SF2 может являться одним из факторов, определяющим выраженность цитолиза у пациентов с НАСГ. Выявлена разница в таких лабораторных показателях, как аланинаминотрансфераза (АЛТ) в сравниваемых группах. Вместе с тем полиморфизм в гене TM6SF2 не оказывает влияния на такие лабораторные параметры, как уровни гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и билирубина и его фракций, а также показатели липидного обмена у пациентов с НАСГ.
2. У пациентов с полиморфизмом TM6SF2 наблюдалось более выраженное разнообразие энтеротипов микробиома кишечника по сравнению с пациентами без полиморфизма. В частности, у пациентов с полиморфизмом был выявлен III энтеротип, который не наблюдался в группе без полиморфизма. Это указывает на возможное влияние генетических факторов на состав микробиоты кишечника и подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области.
3. Выявлено влияние полиморфизма в гене PNPLA3 на уровень ЛПНП, что свидетельствует о склонности данной группы пациентов к нарушению липидного обмена в печени, что в свою очередь увеличивает риски стеатогепатита и других метаболически ассоциированных заболеваний.

Практическая значимость:

1. Разработаны научно-обоснованные и клинически применимый алгоритм стратификации риска, ранней диагностики и индивидуализированному ведению пациентов с НАСГ в условиях Республики Казахстан.
2. На основании комплексной оценки генетических маркеров (TM6SF2, PNPLA3), микробиомных энтеротипов, а также клинических и биохимических характеристик заболевания обоснована целесообразность внедрения персонализированной модели медицинского наблюдения за пациентами с НАСГ из группы риска.
3. Полученные данные демонстрируют возможность использования генетических и микробиотических признаков как предикторов риска прогрессирования фиброза печени, что открывает путь к индивидуализации лечебно-диагностических алгоритмов. Определены критерии показаний к более интенсивному мониторингу и применению комплексной патогенетической терапии, направленной на коррекцию метаболических, воспалительных и микробиомных нарушений.

Вклад автора в проведение исследования:

В течение всего исследования диссертант принимала участие в формулировании тематики, цели, задач исследования, разработала методологию исследования, проводила рекрутинг пациентов с гепатитами, самостоятельно провела поиск литературных данных по теме диссертационной работы, писала главы диссертации, провела сбор и обобщение полученных результатов работы. Также автор провела интерпретацию клиника-лабораторных, морфологических, инструментальных

данных пациентов. Автором подготовлены и опубликованы результаты исследований в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, на международных научно-практических конференциях и зарубежных изданиях. Результаты диссертационной работы внедрены в практику РГП «Больница Медицинского центра УДП РК» и могут быть использованы в образовательных программах, клинических протоколах и системах управления качеством оказания медицинской помощи пациентам с НАСГ.

Публикации по теме диссертации:

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 научных трудов, среди которых 1 публикация в журнале, индексируемом базой данных Scopus (Q2), в том числе 3 публикации в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, 4 тезиса в сборниках международных конференций. Получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права РК, 2 акта внедрения новой технологии (инновации) в деятельность организаций практического здравоохранения.

Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих международных научно-практических конференциях:

- республиканской научно-практической конференции с международным участием, приуроченная 60-летнему юбилею НАО «Медицинский университет Астана» «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи: современные тенденции, проблемы и пути их решения»;
- 5-ом Международном конгрессе «Гастроэнтерология - 2024»;
- Международной научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения злокачественных новообразований»;
- 4-ой Международной конференции «Гастроэнтерология - 2023»;
- 1-ой научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Хронические воспалительные процессы кожи. Междисциплинарные проблемы».

В результате проведенной работы получены следующие выводы:

1. У исследованных пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, носителей полиморфизма в гене PNPLA3 (аллель rs 738409 G) выявлено статистически значимое повышение уровня ЛПНП ($p = 0,016$), что свидетельствует о влиянии данного гена на метаболизм триглицеридов и ЛПНП, который в свою очередь может быть индикатором более агрессивного течения заболевания и высокого риска прогрессирования, а также усугублять кардиометаболические риски. Данные пациенты также имели увеличенный риск развития цирроза печени, что проявилось в 21% случаев по сравнению с 10% у пациентов без мутации.
2. Анализ уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в зависимости от полиморфизма гена TM6SF2 (аллель rs58542926) выявил статистически значимые различия между сравниваемыми группами ($p = 0,024$), что свидетельствует об ассоциации данного генетического варианта с

выраженностью цитолитического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Полученные данные подтверждают участие TM6SF2 в патогенетических механизмах повреждения печеночной паренхимы. Так, исследование показало, что пациенты с полиморфизмом гена TM6SF2 демонстрируют более высокую тенденцию к прогрессированию стеатогепатита и развитию фиброза печени. 33,3% пациентов с мутацией TM6SF2 имели признаки фиброза, что на 8,3% выше, чем у пациентов без этой мутации.

3. Между группами пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, имеющих и не имеющих полиморфизм в гене TM6SF2 (генотипы C/C и C/T), не было выявлено статистически значимых различий в клинических и лабораторных показателях ($p=0,625$). По таким лабораторным показателям, как уровень ГГТП, общего и прямого билирубина, ЩФ, уровень глюкозы и показатели липидного профиля не было статистически значимых различий.

4. Исследование микробиоты выявило значимые различия в составе микробиоты кишечника у пациентов с различными генетическими мутациями. У пациентов с полиморфизмом TM6SF2 наблюдался III энтеротип микробиоты, который отсутствовал у пациентов без мутации, что указывает на связь генетических факторов с изменением микробиоты. В группе пациентов без полиморфизма TM6SF2 наблюдалось преобладание I энтеротипа (59%), тогда как в группе с полиморфизмом в гене наблюдалось распределение между тремя энтеротипами (I — 68,2%, II — 27,3%, III — 4,5%).

5. На основании полученных данных разработан алгоритм по использованию генетического тестирования для ранней диагностики стеатогепатита у казахстанского населения. Рекомендуются включение генетического анализа на полиморфизмы PNPLA3 и TM6SF2 в диагностические протоколы для пациентов с высоким риском развития продвинутой стадии НАЖБП. Пациентам с выявленными мутациями рекомендуется проводить мониторинг состояния микробиоты кишечника для своевременного выявления возможных осложнений и предотвращения прогрессирования фиброза.

Практические рекомендации:

1. Рекомендуется выделять пациентов с НАСГ, имеющих полиморфизмы TM6SF2 (rs58542926) и PNPLA3 (rs738409), в отдельную клиническую группу высокого риска прогрессирования фиброза печени, для которых показан прицельный и более частый метаболический контроль, включая мониторинг веса, гликемии, липидного профиля и АЛТ/АСТ.

2. У пациентов с полиморфизмом TM6SF2 показан микробиомный мониторинг, включая анализ энтеротипов, поскольку наличие специфического III энтеротипа может быть ассоциировано с более тяжелым течением НАСГ.

3. Генетическое тестирование на PNPLA3 и TM6SF2 рекомендуется не в виде популяционного скрининга, а по клинико-эпидемиологическим показаниям, с целью стратификации риска и планирования персонализированного подхода.