

**Амиркулова Айнура Аскарбекқызының 8D10102 – «Медицина»
мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға
ұсынылған «Қазақстан Республикасындағы алкогольсіз стеатогепатиттің
клиникалық-генетикалық ерекшеліктері» тақырыбындағы
диссертациялық жұмысының
АННОТАЦИЯСЫ**

Зерттеу тақырыбының өзектілігі:

Алкогольсіз майлы бауыр ауруы (АМБА) – әлемдегі ең кең таралған созылмалы бауыр ауруларының бірі болып табылады және ересек адамдардың шамамен 25%-ын қамтиды [Sepanlou et al., 2020]. Соңғы онжылдықтарда АМБА метаболикалық синдромның ажырамас бөлігіне айналып, семіздік, 2 типті қант диабеті және жүрек-қантамыр ауруларымен тығыз байланысты [Watt M.J. et al., 2019]. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша, метаболикалық синдром мен семіздік жағдайлары айтарлықтай өсуіне байланысты, АМБА мен оның асқынулары – алкогольсіз стеатогепатит (АСГ), бауыр фиброзы және гепатоцеллюлярлық карцинома – жиілеп кетті [WHO, Geneva, 2021].

Қазақстан жағдайында АМБА мәселесі ерекше өзекті. Жергілікті зерттеулерге сәйкес, Қазақстанда ересек тұрғындар арасында АМБА жиілігі артуда, бұл жағдай ауруды диагностикалау мен емдеудің жергілікті стратегияларын әзірлеуді қажет етеді [Нерсесов В.А. et al., 2017].

Көптеген зерттеулер АМБА патогенезінің PNPLA3, TM6SF2 және MBOAT7 гендерінің полиморфизмі сияқты генетикалық факторлармен байланысты екенін көрсетеді. Бұл полиморфизмдер бауырдағы липидтер алмасуына және фиброз қаупіне әсер етеді [Sookoian S. et al., 2023]. Сонымен қатар, ішек микробиомының да АМБА дамуына және өршуіне айтарлықтай әсері бар. Микробиота құрамындағы бұзылыстар инсулинге төзімділікке, қабынуға және бауыр фиброзының дамуына ықпал етуі мүмкін [Rau M. et al., 2018]. Жаңа зерттеулер микробиомның генетикалық бейімділікті түрлендіріп, аурудың клиникалық ағымына әсер ете алатынын көрсетіп отыр [Pirola C.J. et al., 2022].

Біздің зерттеуіміздің өзектілігі – АМБА бар пациенттердің генетикалық ерекшеліктері мен микробиомдық құрамын есепке ала отырып, жекелендірілген диагностика мен емдеу тәсілдерін әзірлеу қажеттілігімен арта түседі.

Зерттеудің мақсаты:

Қазақстан Республикасы халқы арасында алкогольсіз стеатогепатиттің генетикалық және микробиотикалық ерекшеліктерін зерттеу, олардың клинико-зертханалық көріністері мен аурудың үдеуіне тигізетін әсерін анықтау және осы негізде ерте диагностикалау мен дербестендірілген емдеудің ғылыми негізделген алгоритмін әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Қазақстан халқы арасында алкогольсіз стеатогепатиттің клиникалық және зертханалық көріністеріне PNPLA3 және TM6SF2 генетикалық маркерлерінің әсерін зерттеу.

2. PNPLA3 және TM6SF2 генетикалық полиморфизмдерінің АСГ өршуіне әсерін талдау.

3. Ішек микробиомының жағдайын және оны зертханалық көрсеткіштермен байланысын зерттеу.

4. Алынған мәліметтер негізінде пациенттердің генетикалық және клиникалық ерекшеліктеріне негізделген стеатогепатиттің ерте диагностикасының алгоритмін әзірлеу.

Зерттеу дизайны:

Бұл – бақылау-аналитикалық «жағдай-бақылау» түріндегі зерттеу.

Бірінші кезеңде зерттеуге бауыр аурулары бар 197 пациент қатысты. Жалпы клиникалық зерттеу (шағымдар мен ауру, өмір анамнезін жинау, физикалық тексеру) және диагностикалық шаралар жүргізілгеннен кейін гепатиттің өзге себептері (вирустық гепатит, дәрілік гепатит, аутоиммунды гепатит және т.б.) анықталған пациенттер зерттеу құрамынан шығарылды.

Келесі кезеңде зерттеуге 61 пациент енгізілді. Бұл топта клиникалық және физикалық деректер егжей-тегжейлі жиналып, зертханалық және аспаптық зерттеулер жүргізілді, PNPLA3 және TM6SF2 гендерінің мутацияларын анықтау мақсатында генетикалық профиль талданды, сондай-ақ ішек микробиомының жағдайы зерттелді — мұның барлығы стеатогепатиттің клиникалық ағымына әртүрлі мутациялардың ықпалын зерттеу үшін жасалды.

Зерттеу барысында биохимиялық көрсеткіштер мен генетикалық бейімділік арасындағы, сондай-ақ микробиом құрамының ерекшеліктері мен аурудың клиникалық көрінісі арасындағы байланыс талданды.

Зерттеу әдістері:

1. Клиникалық әдіс – клиникалық-анамнездік мәліметтерді жинау және физикалық тексеру.

2. Аспаптық әдіс – құрсақ қуысы мүшелерінің УДЗ, бауырдың фибросканерлеуі, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

3. Зертханалық әдіс – жалпы қан талдауы, қанның биохимиялық талдауы, гепатиттерге ИФА, аутоиммундық маркерлер, альфа-фетопротеин (АФП).

4. Генетикалық зерттеу – PNPLA3 және TM6SF2 гендерінің полиморфизмін анықтау үшін қан үлгісін алу.

5. Микробиологиялық әдіс – тоқ ішек микробиомын зерттеу үшін нәжісті секвенирлеу.

6. Статистикалық әдіс – алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу.

Ғылыми жаңалығы:

1. Қазақстан популяциясында PNPLA3 және TM6SF2 гендерінің полиморфизмдерін ескере отырып, стеатогепатиттің клиникалық-генетикалық ерекшеліктеріне кешенді талдау алғаш рет жүргізілді.

2. Алғаш рет тоқ ішек микробиомының аурудың клиникалық көрінісіне және прогрессиясына әсері бағаланып, стеатогепатитпен ауыратын қазақстандық науқастарда генетикалық ерекшеліктер мен микробиота құрамының өзара байланысы жаңа буындағы секвенирлеу (NGS) әдісі арқылы зерттелді.

3. Алғаш рет TM6SF2 генінің полиморфизмі бар науқастарда бауыр фиброзының даму қаупінің жоғарылау үрдісі анықталды, бұл аурудың үдеуін

болжауға және оны емдеуде, сондай-ақ қауіп тобына кіретіндерді ерте анықтауда дербестендірілген тәсілдерді әзірлеуге жаңа мүмкіндіктер ашады.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар:

1. Зерттеу нәтижелері бойынша TM6SF2 геніндегі полиморфизмның болуы алкогольсіз стеатогепатитімен ауыратын науқастарда цитолізді айқындайтын факторлардың бірі болуы мүмкін екені анықталды. Салыстырмалы топтар арасында аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейі секілді зертханалық көрсеткіштерде айырмашылық анықталды. Сонымен қатар, TM6SF2 геніндегі полиморфизм гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин мен оның фракцияларының деңгейіне, сондай-ақ липид алмасу көрсеткіштеріне әсер етпейтіні көрсетілді.

2. TM6SF2 генінің полиморфизмі бар науқастарда ішек микробиомының энтеротиптік әртүрлілігі айқынырақ байқалды. Атап айтқанда, бұл топта III энтеротип анықталды, ал полиморфизмі жоқ топта мұндай энтеротип байқалмады. Бұл ішек микробиотасының құрамына генетикалық факторлардың ықтимал әсерін көрсетіп, бұл бағыттағы зерттеулерді жалғастыру қажеттігін айқындайды.

3. PNPLA3 геніндегі полиморфизмнің төмен тығыздықтағы липопротеин деңгейіне әсері анықталды, бұл осы топтағы науқастарда бауырда липид алмасуының бұзылуына бейімділік бар екенін көрсетеді. Мұндай бейімділік стеатогепатит пен басқа да метаболикалық аурулардың даму қаупін арттырады.

Тәжірибелік маңыздылығы:

1. Қазақстан Республикасының жағдайында алкогольсіз стеатогепатит диагнозы қойылған науқастарды қауіп тобына жіктеу, ерте диагностикалау және жеке тәсілмен емдеу бойынша ғылыми негізделген және клиникалық қолданысқа жарамды алгоритм әзірленді.

2. TM6SF2 және PNPLA3 генетикалық маркерлерін, микробиомдық энтеротиптерді, сондай-ақ аурудың клиникалық және биохимиялық ерекшеліктерін кешенді бағалау негізінде қауіп тобына жататын алкогольсіз стеатогепатит бар науқастарға арналған дербестірілген медициналық бақылау моделін енгізудің орынды екені дәлелденді.

3. Алынған мәліметтер бауыр фиброзының үдеу қаупінің предикторлары ретінде генетикалық және микробиоталық белгілерді пайдаланудың мүмкіндігін көрсетеді. Бұл диагностикалық және емдік алгоритмдерді дербестендіруге жол ашады. Метаболикалық, қабыну және микробиомдық бұзылыстарды түзетуге бағытталған кешенді патогенетикалық терапияны қолдану және қарқынды мониторинг жүргізуге көрсеткіш болатын өлшемдер айқындалды.

Зерттеуді жүргізудегі автордың үлесі:

Зерттеу жұмысы барысында диссертант зерттеу тақырыбын, мақсатын, міндеттерін тұжырымдауға белсенді қатысып, зерттеудің әдістемесін әзірледі, гепатитпен ауыратын науқастарды іріктеу жұмыстарын жүргізді.

Диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша ғылыми әдебиеттерді өз бетінше іздеп, диссертацияның бөлімдерін жазды, зерттеу нәтижелерін жинақтап, талдау жүргізді. Сондай-ақ, автор науқастардың клиникалық, зертханалық, морфологиялық және аспаптық көрсеткіштерін

интерпретациялады.

Автор зерттеу нәтижелерін ҚР ҒЖБМ Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған ғылыми басылымдарда, халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда және шетелдік журналдарда жариялады.

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының медициналық орталығының ауруханасы» РМК-да тәжірибеге енгізілген және оларды білім беру бағдарламаларында, клиникалық хаттамалар мен НАСГ диагнозы қойылған науқастарға медициналық көмек көрсету сапасын басқару жүйелерінде қолдануға болады.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар:

Диссертациялық зерттеу тақырыбы бойынша барлығы 10 ғылыми еңбек жарық көрді. Олардың ішінде 1 мақала Scopus (Q2) дерекқорында индекстелетін журналда жарияланған. Сонымен қатар, Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған басылымдарда 3 мақала жарық көрді және халықаралық конференциялар материалдарында 4 тезис жарияланды. Зияткерлік меншік нысаны ретінде Қазақстан Республикасының авторлық құқық объектісіне мемлекеттік тіркеу туралы куәлік алынды. Сондай-ақ денсаулық сақтау ұйымдарының тәжірибелік қызметіне енгізілген 2 жаңа технология (инновация) бойынша акті дайындалды.

Зерттеу нәтижелері мен диссертацияның негізгі тұжырымдары келесі халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда ұсынылып, талқыланды:

- «Астана медицина университеті» КЕАҚ-ның 60 жылдық мерейтойына арналған халықаралық қатысумен өткен республикалық ғылыми-тәжірибелік конференция: «Бастапқы медициналық-санитарлық көмектің өзекті мәселелері: заманауи үрдістер, проблемалар және оларды шешу жолдары»;
- 5-ші Халықаралық конгресс «Гастроэнтерология – 2024»;
- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Қатерлі ісіктерді диагностикалау және емдеудің жоғары технологиялық әдістері»;
- 4-ші Халықаралық конференция «Гастроэнтерология – 2023»;
- 1-ші студенттер мен жас ғалымдардың ғылыми-тәжірибелік конференциясы «Терінің созылмалы қабыну процестері. Пәнаралық мәселелер».

Жүргізілген зерттеу нәтижесінде келесі қорытындылар жасалды:

1. Алкогольсіз стеатогепатитпен зерттелген науқастарда PNPLA3 генінде полиморфизм (аллель rs 738409 G) бар науқастарда төмен тығыздықтағы липопроеидтер деңгейінің статистикалық тұрғыдан маңызды түрде жоғарылауы ($p = 0,016$) анықталды, бұл осы геннің триглицеридтер мен төмен тығыздықтағы липопроеидтер метаболизміне әсерін көрсетеді, ол өз кезегінде аурудың агрессивті өтуінің және оның прогрессиясының жоғары тәуекелінің белгісі болуы мүмкін, сонымен қатар кардиометаболикалық қауіптерді күшейтеді. Бұл науқастарда цирроздың даму қаупі де жоғары болды, бұл 21%-да байқалды, ал мутациясы жоқ науқастарда бұл көрсеткіш 10%-ды құрады.
2. TM6SF2 геніндегі полиморфизмнің (аллель rs58542926) деңгейіне байланысты аланинаминотрансфераза (АЛТ) деңгейін талдау салыстырмалы топтар арасында

статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар көрсетті ($p=0,024$), бұл генетикалық нұсқаның алкогольсіз стеатогепатитпен науқастардағы цитолитикалық синдромның ауырлығына байланыстылығын білдіреді. Алынған деректер TM6SF2 генінің бауыр паренхимасын зақымдаудың патогенетикалық механизмдеріне қатысуын растайды. Зерттеу нәтижелері TM6SF2 полиморфизмі бар науқастардың стеатогепатиттің прогрессиясына және бауыр фиброзының дамуына жоғары тенденциясын көрсетеді. TM6SF2 мутациясы бар науқастардың 33,3%-ында фиброз белгілері байқалды, бұл мутациясы жоқ науқастарға қарағанда 8,3%-ға жоғары.

3. TM6SF2 геніндегі полиморфизм бар және жоқ науқастардың (C/C және C/T генотиптері) арасында клиникалық және лабораториялық көрсеткіштерде статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалмады ($p=0,625$). ГГТП деңгейі, жалпы және тікелей билирубин, ЩФ, глюкоза деңгейі және липидтік профиль көрсеткіштері бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болмады.

4. Микробиота зерттеуінде әртүрлі генетикалық мутациялары бар науқастар арасында ішек микробиотасының құрамында маңызды айырмашылықтар анықталды. TM6SF2 геніндегі полиморфизмі бар науқастарда III энтеротипі байқалды, ал бұл полиморфизм жоқ науқастарда бұл энтеротип табылмады, бұл генетикалық факторлардың микробиотаның өзгеруімен байланысын көрсетеді. TM6SF2 полиморфизмі жоқ топта I энтеротипі (59%) басым болды, ал ген полиморфизмі бар топта үш энтеротип арасында бөліну байқалды (I - 68,2%, II - 27,3%, III - 4,5%).

5. Алынған деректер негізінде қазақстандық халықта стеатогепатиттің ерте диагностикасы үшін генетикалық тестілеуді қолдану алгоритмі әзірленді. PNPLA3 және TM6SF2 полиморфизмдеріне генетикалық анализді жоғары тәуекел топтарындағы науқастар үшін диагностикалық протоколдарға енгізуді ұсынуға болады. Мутациялар анықталған науқастарға ішек микробиотасының жағдайын бақылауды ұсынып, фиброздың прогрессиясын болдырмау және ықтимал асқынуларды уақтылы анықтау мақсатында мониторинг жүргізу ұсынылады.

Практикалық ұсыныстар:

1. АСГ диагнозы бар пациенттерді TM6SF2 (rs58542926) және PNPLA3 (rs738409) полиморфизмдері бар науқастарды бауыр фиброзының прогрессиясының жоғары қауіп тобында жеке клиникалық топқа бөлу ұсынылады, бұл науқастар үшін мақсатты және жиі метаболикалық бақылау жүргізу қажет, оған салмақ, гликемия, липидтік профиль және АЛТ/АСТ мониторингі кіреді.

2. TM6SF2 полиморфизмі бар науқастарға микробиомды бақылау жүргізу ұсынылады, оған энтеротиптерді талдау кіреді, себебі нақты III энтеротипінің болуы НАСГ ауруының ауыр ағымымен байланысты болуы мүмкін.

3. PNPLA3 және TM6SF2 генетикалық тестілеу популяциялық скрининг түрінде емес, клиникалық-эпидемиологиялық көрсеткіштер бойынша, тәуекелді стратификациялау және персонализирленген тәсілді жоспарлау мақсатында ұсынылады.