

## **АННОТАЦИЯ**

### **диссертационной работы Абжапаровой Балжан Сейдехановны на тему: «Роль генотипов и субгенотипов вируса гепатита В и вируса гепатита D в прогрессировании хронического вирусного гепатита в Казахстане» на соискание степени доктора философии PhD по специальности 6D110100 – «Медицина»**

#### **Актуальность исследования**

Несмотря на наличие эффективных вакцин, вирус гепатита В (ВГВ) по-прежнему остается серьезной проблемой здравоохранения, и примерно 350 миллионов человек во всем мире являются хроническими носителями поверхностного антигена гепатит В (HBsAg), примерно треть населения Земли имеют или имели в прошлом серологические признаки инфицирования HBV. По данным многочисленных исследований можно отметить разнообразность спектра заболеваний хронической HBV – инфекции. Обычно естественная история заболевания разнообразна и вариабельна: от простого неактивного состояния носительства до хронического гепатита В, который в свою очередь может стать причиной развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

В последние годы внимание медицинского сообщества Казахстана все чаще уделяется изучению хронических вирусных гепатитов, особенно в контексте роли генотипов вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита D (HDV). Это исследование фокусируется на оценке, как генотипы, субгенотипы и полиморфизмы генов (цитокины) этих вирусов влияют на прогрессирование хронического гепатита в Казахстане. Особенностью гепатита В и D является их взаимодействие и способность к синергии, усиливающей негативное воздействие на печень. Понимание этих взаимодействий и их последствий критически важно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения гепатита в регионе.

В последние десятилетия, проблема хронических вирусных гепатитов В и D занимает одно из центральных мест в области инфекционной патологии и гепатологии. Это обусловлено их высокой распространенностью, тяжелым течением, высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также сложностями в лечении. Особое внимание уделяется изучению генотипов, субгенотипов и цитокинов вируса гепатита В (HBV) и гепатита D (HDV), поскольку они играют ключевую роль в прогнозировании течения заболевания, выборе стратегии лечения и предотвращении его распространения.

Данная диссертация представляет собой комплексное исследование, направленное на изучение влияния различных генотипов, субгенотипов и цитокинов HBV и HDV на прогрессирование хронического гепатита в контексте Казахстана.

Многие заболевания, связанные с HBV, а в особенности запущенные заболевания печени в конечной стадии или ГЦК являются причиной более чем 0,5-1 млн. смертей в год и в настоящее время составляют 5-10% случаев трансплантации печени. Так же на течение HBV-инфекции влияют множество дополнительных факторов таких как вирусы, а также коинфекция с другими вирусами, в частности вирусом гепатита С (HCV), вирусом гепатита D (HDV) или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Так же часто встречаемые проблемы, которые могут усугубить стратегию лечения заболевания, это злоупотребление алкоголем и ожирение. Тому могут служить доказательством статистика пациентов с гепатитом В и D, которые не получали должным образом лечения. После установления диагноза 5-летняя кумулятивная частота развития цирроза составляет от 8% до 20%. У пациентов, не получивших лечение с компенсированным циррозом печени 5-летняя кумулятивная частота развития печеночной декомпенсации составляет около 20%, пациенты с декомпенсированным циррозом имеют плохой прогноз с вероятностью выживания в течение 5 лет.

Уровень заражения HBV значительно варьируется в зависимости от региона. В районах с высоким уровнем заражения, таких как Юго-Восточная Азия, Китай и субсахарская Африка, вирус часто передается от матери к ребенку во время родов или в раннем детстве. В местах с умеренной распространенностью, включая некоторые области Южной и Восточной Европы, территории бывшего Советского Союза, Ближний Восток, Индийский субконтинент и Японию, заражение чаще всего происходит в детском возрасте. Тогда как в областях с низким уровнем заражения, таких как Западная Европа и Северная Америка, инфекция чаще всего встречается среди молодых взрослых и распространяется через половые контакты и употребление инъекционных наркотиков. Процедуры скрининга крови эффективно снизили случаи гепатита В, передающегося через кровь.

Согласно Всемирной Организации Здравоохранения, проценты распространения гепатита В в регионах как Западная часть Тихого океана, Африка, Восточное Средиземноморье, Юго-Восточная Азия, Европа и Америка составляют 6,2%, 6,1%, 3,3%, 2,0%, 1,6% и 0,7% соответственно. Уровень хронического гепатита В у детей младше 5 лет упал до менее 1% глобально благодаря введению эффективной и экономичной вакцины против гепатита В в 1981 году. Тем не менее, ВОЗ стремится к тому, чтобы к 2030 году довести уровень хронического гепатита В у детей до пяти лет до менее 0,1%, чтобы двигаться к его полному искоренению.

**Цель исследования:** изучить влияние различных генотипов, субгенотипов и цитокинов вирусов гепатита В и D на течение хронических вирусных гепатитов В без дельта агента и с дельта агентом среди лиц казахской популяции в Казахстане.

**Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:**

1. Изучить распространенность генотипов и субгенотипов вирусов гепатитов В и D среди пациентов казахской популяции с хроническими вирусными гепатитами В без дельта и с дельта-агентом.

2. Выявить особенности показателей цитолиза на разных стадиях фиброза у пациентов с ХВГВ без дельта агента и ХВГВ с дельта-агентом в зависимости от генотипа и субгенотипа вирусов гепатитов В и D.

3. Определить влияние цитокинов TGF $\beta$ 1, ИЛ-10 и ИЛ-17 на прогрессирование HBV-инфекции и HDV-инфекции, включая развитие фиброза печени, путем изучения полиморфизмов генов и метода непрямой эластометрии по шкале Метавир.

4. На основании определения влияния генотипов, субгенотипов и цитокинов на прогрессирование заболевания актуализировать алгоритм диагностики хронических вирусных гепатитов В и D.

**Материалы и методы исследования:**

1. В рамках настоящего исследования были изучены генотипы вирусов гепатита В и дельта в 12 регионах и в 3 городах Казахстана. Всего было включено в исследование 846 пациентов с хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом В с дельта-агентом.

2. Образцы крови пациентов были исследованы методом ПЦР на определение генотипов вируса гепатита В и генотипов вируса гепатита D. Выделение (Изолирование) HDV РНК и HBV ДНК было проведено с помощью наборов GeneJETViralDNA и RNAPurificationKit, ThermoScientific, в соответствии с инструкциями производителя. Выделенные и очищенные продукты ПЦР были секвенированы в двух направлениях с применением праймером прямой и обратной транскрипции (BigDye™ Terminatorv3.1 CycleSequencingKit).

3. Стадию фиброза определяли методом непрямой эластометрии печени с помощью аппарата Fibroscan-502 и 402 в гепатоцентрах в регионах Казахстана.

4. Статистические методы обработки данных: пакет программ Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)

### **Научная новизна исследования:**

1. Впервые установлена преимущественная циркуляция генотипа D и субгенотипа D1 HBV и генотипа 1 HDV в казахской популяции. Генетические варианты генов (цитокинов): rs1946518 и rs187238, связаны с прогрессированием ХВГВ и ХВГД до стадии цирроза печени. Повышенная экспрессия NTCP и активация фиброгенного медиатора TGFβ1 связаны с развитием фиброза печени при гепатитах В и Д.

2. Впервые проведен анализ генетических и эпидемиологических показателей ВГВ, позволившее определить этнико-географические особенности (для казахской популяции) распространенности генотипов и субгенотипов ВГВ и ВГД в Казахстане.

3. Впервые выявлена генетическая предрасположенность к циррозу печени у лиц казахского этноса, имеющих ВГВ и ВГД, на основе определения полиморфизмов (патент №36835 от 12.07.2024 г.)

### **Практическая значимость исследования**

Улучшение клинической практики: понимание взаимосвязи между генотипами вирусов гепатита В и Д и течением заболевания способствует более точной диагностике и персонализированному подходу к лечению пациентов.

Разработка новых терапевтических стратегий: результаты исследования обогатит текущие знания о механизмах резистентности к лечению, что важно для разработки новых лекарственных средств и терапевтических методик.

Повышение эффективности программ общественного здравоохранения: изучение эпидемиологии гепатитов в Казахстане поможет в разработке более целенаправленных программ профилактики и контроля за распространением заболеваний.

Обучение и повышение осведомленности: результаты исследования используются в образовательных программах для медицинских специалистов с целью повышения знаний и улучшения навыков в области диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов.

Научный вклад в глобальное понимание заболеваний: исследование особенностей распространения вирусных гепатитов в Казахстане способствует более глобальному пониманию этой проблемы, учитывая региональные особенности.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Определенные полиморфизмы генов, генотипов и субгенотипов являются маркером прогрессирования ВГВ и ВГД и перехода их в цирроз печени и может стать основой персонализированного подхода к ведению пациента и превентивной терапии.

2. Лабораторные показатели функций печени имеют более выраженные признаки цитолиза у пациентов с ХВГВ с дельта агентом на разных стадиях фиброза независимо от генотипов, субгенотипов вирусов и цитокинов, что указывает на необходимость мониторинга биохимических параметров в динамике заболевания.

3. В Казахстане установлена преимущественная циркуляция генотипа D и субгенотипа D1 HBV и генотипа 1 HDV у лиц казахской популяции.

4. Генетические варианты генов (цитокинов): rs1946518 и rs187238, связаны с прогрессированием ХВГВ и ХВГД до стадии цирроза печени в казахской популяции. Повышенная экспрессия NTCP и активация фиброгенного медиатора TGFβ1 связаны с развитием фиброза печени при гепатите В.

### **Публикации по теме диссертации**

Согласно полученным результатам диссертационного исследования были опубликованы 12 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 1 статья в рецензируемом международном научном журнале: в журнале «BMC Infectious diseases», входящего в базу данных Scopus (перцентиль 61). Опубликовано 7 тезисов в материалах республиканских и международных научных конференциях. По теме диссертации были изданы 1 монография.

### **Внедрение результатов исследования:**

Патент № 2022/0637.1 от 03.05.2024 г. «Оценка генетической предрасположенности путем определения полиморфизмов, ассоциированных с циррозом печени у лиц казахского этноса».

Свидетельство об интеллектуальной собственности №19064 от 29.06.2021 г. «Трансплантацияға дейінгі және бауыр трансплантациясынан кейінгі кезеңдерде науқастарды жүргізу алгоритмдері мен ұсыныстары».

Монография «Хронический вирусный гепатит В с дельта агентом: клиническое течение, факторы прогрессирования, лечение до и после трансплантации печени» (ISBN 978-601-305-527-5. УДК 616.9 ББК 55.1).

Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы «Технология ведения пациентов с терминальными заболеваниями печени»:

- Акмолинская областная больница (г.Кокшетау);
- Актубинская областная больница (г.Актобе);
- Национальный научный центр хирургии им. А.Н.Сызганова.

### **Личный вклад диссертанта**

Личный вклад диссертанта заключается в выполнении основного объема клинических исследований, изложенных в диссертационной работе и оформлении результатов в виде публикаций и научных докладов. Были проведены литературный поиск по заданной проблеме, сбор базы данных, первичная обработка материала, статистический анализ, интерпретация полученных результатов с разработкой алгоритма диагностики хронического вирусного гепатита В и хронического вирусного гепатита В с дельта агентом.

### **Достоверность результатов работы**

Фундаментом для изложенных в диссертационном исследовании научных положений, выводов, а также рекомендаций послужили материалы статистических отделов областного и городского управления здравоохранения регионов Казахстана, стационарных и амбулаторных карт, результаты ПЦР анализов, заключений непрямой эластометрии печени, результаты которых были обработаны с помощью современных методов статистической обработки. Действительность полученных результатов аргументирована непротиворечивостью теоретических и экспериментальных позиций, логичными выводами, а также публикациями основных данных исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана в соответствии с установленными нормами, включает в себя несколько основных разделов: введение, обзор литературы, описание используемых материалов и методик исследования, представление результатов авторских исследований и заключение. В списке литературы приведены 225 источника. Текст диссертации составляет 143 страниц без учета приложений, подготовлен на компьютере в соответствии с требуемыми стандартами и содержит 21 таблиц и 43 иллюстративных материалов. В приложениях: А- патент; Б –свидетельство об интеллектуальной собственности; В-акты внедрения. Исследования проводились в период 2017-2019 гг. в рамках научно-технической программы «Новые медицинские технологии для улучшения результатов лечения хронических заболеваний и последствий травм с тяжелой утратой функций и тяжелыми осложнениями» (ClinicalTrials.gov NCT05095181 (registered on 27.10.2021)).

### **Выводы:**

1. Распространенность генотипов и субгенотипов вируса гепатита В среди пациентов казахской национальности с ХВГВ в Казахстане составила: D- 95,9%, А- 3,5%, С- 0,6%. Преобладающим субгенотипом ВГВ является D1, который составил 74,8% от всех проанализированных образцов и одинаково распространен во всех регионах. Реже встречался субгенотип D2 (12,0%), характерный для большинства регионов (Оскемен, Павлодар и Костанай - 22%, 31% и 33%), кроме Астаны, Тараза и Актобе. Субгенотип D3 встречался еще реже (9,1%), но распространён почти по всей территории страны, чаще в

Таразе и Туркестане (22% и 18%), и не выявлен в Астане, Актау и Актобе. ВГД среди казахской популяции в 100% имеет генотип 1.

2. Особенности цитолиза у пациентов с ХВГВ и ХВГД на разных стадиях фиброза является отсутствие зависимости от генотипов и субгенотипов вирусов, а также дифференциация показателей. Так, у пациентов с ХВГД средние уровни трансаминаз без цирроза выше, чем у пациентов только с ХВГВ (АЛТ 55,8 и АСТ 53,5 МЕ/л против 37,8 и 33,3 МЕ/л). При ХВГВ число пациентов с уровнями трансаминаз более 35 МЕ/л составили АЛТ 10,99% и АСТ 5,67%; при ХВГД - 13,5% и 3,6%. У пациентов с циррозом ХВГД уровни трансаминаз и свертываемости крови по МНО значительно выше, чем у пациентов ХВГВ (АЛТ 66,9 МЕ/л и АСТ 70,6 МЕ/л против 50,5 МЕ/л и 44,4 МЕ/л и МНО 1,23 против 1,08).

3. Влияние цитокинов на прогрессирование HBV и HDV-инфекции установлено по наличию прямой связи генетического профиля G/G ( $P=0,300$ ) с активацией TGF $\beta$ 1 ( $p=0,014$ ) и повышению уровней интерлейкинов-10 и -17 ( $P<0,0001$ ) у пациентов с ХВГВ и ХВГД, что указывает на повышенную восприимчивость к инфекциям ВГВ и ВГД и их прогрессирование. Установлен характерный для перехода в цирроз печени и ГЦК профиль цитокинов, характеризующийся повышенным уровнем TGF- $\beta$  (791,7-1149,9 Пг/мл), ИЛ-10 (4,4-12,8 Пг/мл) и ФНО- $\alpha$  (32,9-47,6 Пг/мл), а также снижением уровня ИЛ-12/23 (1742-1687 Пг/мл), что свидетельствует о наличии воспалительных и пролиферативных процессов, характерных для развития цирроза и ГЦК. Такой профиль цитокинов служит потенциальным маркером прогрессирования заболевания и целевым для разработки новых методов лечения и профилактики осложнений печеночной патологии.

4. При ХВГВ в 28% случаев установлено развитие цирроза печени и в 3% ГЦК, при ХВГД - 35% и 5%. Частота фиброза печени, развившегося у пациентов с ХВГВ, составила по стадиям: 56,5% на F0, 10,9% на F1, 8,4% на F2, 7,8% на F3, и 16,5% на F4. У пациентов с ХВГД частота возникновения фиброза печени по стадиям отличалась: F0 - 23,6%, F1 - 11,7%, F2 - 12, 7%, F3 - 20,2%, и F4 - 32,4%.

5. Персонализированный подход в ведении пациентов с ВГВ и ВГД основан на определении генотипов, субгенотипов и цитокинов TGF $\beta$ 1, ИЛ 10 и ИЛ 17, как маркеров прогрессирования заболевания печени, а также риска перехода в цирроз печени. Данный алгоритм позволяет обеспечить индивидуальный подход к ведению пациентов с ВГВ и ВГД, с учетом рисков прогрессирования заболевания. Это позволяет улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность терапии.

#### **Практические рекомендации:**

1. Определение генотипов, субгенотипов и цитокинов TGF $\beta$ 1, ИЛ 10 и ИЛ 17В, как маркеров прогрессии заболевания, внести в раздел лабораторного обследования клинического протокола диагностики и лечения «Хронический гепатит В у взрослых» для персонализации ведения пациентов, в т.ч. выбора оптимальной стратегии лечения для каждого конкретного случая. Использование методов генотипирования позволит снизить риск перехода в цирроз печени и развития осложнений заболеваний печени.

2. Актуализировать образовательные программы по подготовке медицинских специалистов (ВОП, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, хирурги) с учетом теоретических данных об иммунологических (цитокины ИЛ22, ИЛ18, ИЛ10, ИЛ17, TGF $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и генетических маркерах (генотипы и субгенотипы вирусов гепатитов В и Д) прогрессирования заболеваний печени.

3. Создать Национальный Регистр больных вирусными гепатитами В и Д с данными генотипирования и субгенотипирования, что позволит улучшить эпидемиологический надзор, персонализировать лечение и разработать более эффективные стратегии профилактики.

**Абжапарова Балжан Сейдаханқызының «Қазақстандағы  
созылмалы вирусты гепатиттің дамуында гепатит В вирусы мен гепатит  
D вирусының генотиптері мен субгенотиптерінің рөлі» тақырыбында  
6D110100 – Медицина мамандығы бойынша философия PhD дәрежесін  
алуға арналған диссертациялық жұмысына  
АҚДАТПА**

**Зерттеудің өзектілігі:**

Тиімді вакциналар болғанына қарамастан, гепатит В вирусы (ГВВ) әлі күнге дейін денсаулық сақтау саласының маңызды мәселесі болып табылады және әлем бойынша шамамен 350 миллион адам ГВВ беткей антигенінің (HBsAg) созылмалы тасымалдаушылары болып табылады. Жер планетасының халқының шамамен үштен бірі ГВВ жұқтырудың серологиялық белгілерін бастан кешірді немесе бастан кешіруде. Көптеген зерттеулердің деректері бойынша, созылмалы ГВВ инфекциясының туындаған аурулар спектрі әртүрлі екенін атап етуге болады. Әдетте, аурудың табиғи ағымы әр түрлі және өзгермелі: тасымалдаушының қарапайым белсенді емес күйінен бастап созылмалы гепатит В-ға дейін, ол өз кезегінде цирроз және гепатоцеллюлярлы карцинома (ГЦК) дамуына әкелуі мүмкін.

Соңғы жылдары Қазақстан медицина қоғамдастығының назары созылмалы вирусты гепатиттерді, әсіресе гепатит В вирусының және гепатит D вирусының генотиптерінің рөлін ескере отырып, зерттеуге жиі ауысуда. Бұл зерттеу Қазақстандағы созылмалы гепатиттің дамуына генотиптердің, субгенотиптердің және полиморфизм гендерінің (цитокиндердің) қалай әсер ететінін бағалауға бағытталған. Гепатит В мен D ерекшелігі - олардың өзара әрекеттесуі және бауырға теріс әсерін күшейтетін синергия қабілеттілігі. Бұл өзара әрекеттесулер мен олардың салдарын түсіну аймақта гепатиттің тиімді профилактикасы мен емдеу стратегияларын әзірлеу үшін өте маңызды.

Соңғы онжылдықтарда созылмалы вирусты гепатит В мен D проблемасы инфекциялық патология және гепатология саласындағы басты мәселелердің бірі болып табылады. Бұл олардың кең таралуымен, ауыр ағымымен, цирроз және гепатоцеллюлярлы карцинома даму қаупінің жоғарылығымен және емдеудегі қиындықтармен байланысты. Гепатит В және гепатит D вирусының генотиптерін, субгенотиптерін және цитокиндерін зерттеуге ерекше көңіл бөлінеді, себебі олар аурудың ағымын болжау, емдеу стратегиясын таңдау және таралуын болдырмауда маңызды рөл атқарады.

Бұл диссертация Қазақстандағы созылмалы гепатиттің дамуына гепатит В және гепатит D вирусының әртүрлі генотиптерінің, субгенотиптерінің және цитокиндерінің әсерін зерттеуге бағытталған кешенді зерттеуді ұсынады.

Вирусты гепатит В-мен байланысты көптеген аурулар, әсіресе созылмалы бауыр ауруларының соңғы сатысы немесе ГЦК жыл сайын 0,5-1 млн-нан астам өлімге әкеліп соқтырады және қазіргі уақытта бауыр трансплантациясы жағдайларының 5-10%-ын құрайды. Сондай-ақ, ГВВ-инфекциясының ағымына вирустардың, сондай-ақ басқа вирустармен, атап айтқанда гепатит С вирусымен, гепатит D вирусымен (ГДВ) немесе адамның иммун тапшылығы вирусымен (АИТВ) бірге жұқтыру сияқты көптеген қосымша факторлар әсер етеді. Алкогольді шамадан тыс қолдану және семіздік сияқты ауруды емдеу стратегиясын күрделендіретін жиі кездесетін мәселелер де бар. Мұны ГВВ және ГДВ ауруымен ауыратын және тиісті ем алмаған науқастардың статистикасы дәлелдей алады. Диагноз қойылғаннан кейін 5 жылдық жиынтық цирроз даму жиілігі 8%-дан 20%-ға дейін. Емделмеген бауыр циррозы компенсацияланған науқастарда 5 жылдық қорытынды бойыншы бауыр жеткіліксіздігінің даму жиілігі шамамен 20%-ды құрайды,

декомпенсацияланған циррозбен ауыратын науқастардың болжамы нашар, 5 жыл ішінде тірі қалу ықтималдығы төмен.

Гепатит В вирусын жұқтыру деңгейі аймаққа байланысты айтарлықтай өзгеріп отырады. Оңтүстік-Шығыс Азия, Қытай және Сахарадан оңтүстіктегі Африка сияқты жұқтыру деңгейі жоғары аймақтарда вирус жиі босану кезінде немесе ерте балалық шақта анадан балаға беріледі. Оңтүстік және Шығыс Еуропаның кейбір аймақтары, бұрынғы Кеңес Одағының аумағы, Таяу Шығыс, Үнді субконтиненті және Жапония сияқты жұқтыру деңгейі орташа аймақтарда жұқтыру балалық шақта жиі кездеседі. Ал Батыс Еуропа және Солтүстік Америка сияқты жұқтыру деңгейі төмен аймақтарда инфекция жиі жас ересектер арасында кездеседі және жыныстық қатынас және инъекциялық есірткі қолдану арқылы таралады. Қанды скрининг процедуралары қан арқылы берілетін гепатит В жағдайларын тиімді төмендетті.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша, Тынық мұхитының батыс бөлігі, Африка, Шығыс Жерорта теңізі, Оңтүстік-Шығыс Азия, Еуропа және Америка сияқты аймақтарда гепатит В таралу пайызы тиісінше 6,2%, 6,1%, 3,3%, 2,0%, 1,6% және 0,7% құрайды. 1981 жылы гепатит В-ге қарсы тиімді және экономикалық тұрғыдан тиімді вакцина енгізілгеннен кейін 5 жасқа дейінгі балаларда созылмалы гепатит В деңгейі әлемдік деңгейде 1%-дан азға төмендеді. Дегенмен, ДДСҰ 2030 жылға қарай 5 жасқа дейінгі балаларда созылмалы гепатит В деңгейін 0,1%-дан азға дейін төмендетуді көздеп отыр, бұл оны толықтай жоюға бағытталған қадам болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты:** Қазақстандағы қазақ популяциясының арасындағы дельта агенті жоқ және дельта агенті бар созылмалы вирусты гепатит ауруының ағымына гепатит В және D вирустарының әр түрлі генотиптерінің, субгенотиптерінің және цитокиндерінің әсерін зерттеу.

**Бұл мақсатқа жету үшін төмендегі міндеттер қойылды:**

1. Қазақстанның қазақ халқындағы дельта агенті жоқ және дельта агенті бар созылмалы вирусты гепатит В ауруымен ауыратын науқастарда гепатит В және D вирустарының генотиптері мен субгенотиптерінің таралуын зерттеу.

2. Гепатит В және D вирустарының генотипі мен субгенотипіне байланысты дельта агенті жоқ ХВГВ және дельта агенті бар ХВГВ ауруымен ауыратын науқастарда фиброздың әртүрлі сатыларында цитоліз көрсеткіштерінің ерекшеліктерін анықтау.

3. Метавир шкаласы бойынша жанама эластометрия әдісі мен ген полиморфизмдерін зерттеу арқылы TGFβ1, ИЛ-10 және ИЛ-17 цитокиндерінің бауыр фиброзының дамуын қоса алғанда HBV-инфекциясы мен HDV-инфекциясының дамуына әсерін анықтау.

4. Генотиптердің, субгенотиптердің және цитокиндердің аурудың дамуына әсерін анықтау негізінде созылмалы вирусты гепатит В және D ауруларын диагностикалау алгоритмін жаңарту.

**Зерттеу материалдары мен әдістері:**

1. Бұл зерттеу шеңберінде Қазақстанның 12 облысында және 3 қаласында гепатит В және дельта вирустарының генотиптері және субгенотиптері зерттелді. Барлығы 846 созылмалы гепатит В және дельта агенті бар созылмалы гепатит В және D ауруымен ауыратын науқас зерттеуге қатыстырылды.

2. Науқастардың қан үлгілері гепатит В вирусының генотиптері мен гепатит D вирусының генотиптерін анықтау үшін ПТР әдісімен зерттелді. HDV РНК және HBV ДНК бөліп алу (изоляциялау) GeneJETViralDNA және RNAPurificationKit, ThermoScientific жинақтары арқылы өндірушінің нұсқауларына сәйкес жүргізілді. Бөліп алынған және тазартылған ПТР өнімдері тікелей және кері транскрипция праймерлері (BigDye™ Terminatorv3.1 CycleSequencingKit) қолдану арқылы екі бағытта тізбектеледі.

3. Фиброз сатысы Қазақстанның аймақтарындағы гепатоцентрлерде Fibroscan-502 және 402 аппараты арқылы бауырдың жанама эластометрия әдісімен анықталды.

4. Деректерді статистикалық өңдеу әдістері: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) бағдарламалық пакеті.

#### **Зерттеудің ғылыми жаңалығы:**

1. Қазақ халқында гепатит В вирусының D генотипі мен D1 субгенотипінің және гепатит D вирусының 1 генотипінің басым айналымы алғаш рет анықталды. Гендердің (цитокиндердің) генетикалық нұсқалары: rs1946518 және rs187238, ХВГВ және ХВГД ауруының бауыр циррозы сатысына дейін дамуымен байланысты. NTCP-нің жоғары экспрессиясы және фиброгенді медиатор TGF $\beta$ 1-нің белсенділенуі гепатит В және D кезінде бауыр фиброзының дамуымен байланысты.

2. Қазақстанда ГВВ мен ГДВ генотиптерінің және субгенотиптерінің таралуының этно-географиялық ерекшеліктерін (қазақ халқы үшін) анықтауға мүмкіндік берген ГВВ вирусының генетикалық және эпидемиологиялық көрсеткіштері алғаш рет талданды.

3. Қазақ этносының ГВВ және ГДВ вирустарымен ауыратын адамдарда бауыр циррозына генетикалық бейімділік алғаш рет полиморфизмдерді анықталды (патент №36835, 12.07.2024 ж.).

#### **Зерттеудің практикалық маңызы:**

1. Клиникалық практиканы жақсарту: гепатит В және D вирустарының генотиптері мен аурудың ағымы арасындағы байланысты түсіну науқастарды дәлірек диагностикалауға және емдеуді жекелендіруге ықпал етеді.

2. Жаңа емдеу стратегияларын әзірлеу: зерттеу нәтижелері емдеуге төзімділік механизмдері туралы қазіргі білімдерді толықтырады, бұл жаңа дәрілік заттар мен емдеу әдістерін әзірлеу үшін маңызды.

3. Қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламаларының тиімділігін арттыру: Қазақстанда гепатиттердің эпидемиологиясын зерттеу аурудың таралуын алдын алу және бақылаудың мақсатты бағдарламаларын әзірлеуге көмектеседі.

4. Оқыту және сананы арттыру: зерттеу нәтижелері медицина қызметкерлері үшін оқу бағдарламаларында созылмалы вирусты гепатиттерді диагностикалау және емдеу саласындағы білімдерін арттыру және дағдыларын жақсарту мақсатында қолданылады.

5. Аурулардың глобальды түсінуіне ғылыми үлес: Қазақстанда вирусты гепатиттердің таралу ерекшеліктерін зерттеу аймақтық ерекшеліктерді ескере отырып, бұл мәселенің глобальды түсінуіне ықпал етеді.

#### **Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

1. Гендердің, генотиптердің және субгенотиптердің белгілі полиморфизмдері ГВВ және ГДВ вирустарының бауыр циррозына дейін дамуының маркері болып табылады және пациентті бақылаудың және алдын алу терапиясының жекелендірілген тәсілінің негізі болуы мүмкін.

2. Бауыр функциясының зертханалық көрсеткіштері дельта агенті бар созылмалы вирусты гепатит В ауруымен ауыратын науқастарда фиброздың әртүрлі сатыларында, вирус генотиптері мен субгенотиптеріне және цитокиндерге қарамастан, цитолиздің айқын белгілерін көрсетеді. Бұл аурудың динамикасында биохимиялық параметрлерді бақылау қажеттілігін көрсетеді.

3. Қазақстанда қазақ халқының арасында гепатит В вирусының D генотипі мен D1 субгенотипінің және гепатит D вирусының 1 генотипінің басым айналымы анықталды.

4. Гендердің (цитокиндердің) генетикалық нұсқалары: rs1946518 және rs187238, қазақ халқында ХВГВ және ХВГД ауруының бауыр циррозы сатысына дейін дамуымен байланысты. NTCP-нің жоғары экспрессиясы және фиброгенді медиатор TGF $\beta$ 1-нің белсенділенуі гепатит В кезінде бауыр фиброзының дамуымен байланысты.



### **Диссертация тақырыбы бойынша басылымдар:**

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері бойынша 12 басылым жарық көрді, оның ішінде 3 мақала ҚР Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда, 1 мақала Scopus дерекқорына кіретін «BMC Infectious diseases» рецензияланған халықаралық ғылыми журналында (процентиль 61) жарияланды. Республикалық және халықаралық ғылыми конференциялар материалдарында 7 тезис жарияланды. Диссертация тақырыбы бойынша 1 монография жарық көрді.

### **Зерттеу нәтижелерін енгізу:**

Патент № 2022/0637.1, 03.05.2024 ж. «Қазақ этносының адамдарында бауыр циррозымен байланысты полиморфизмдерді анықтау арқылы генетикалық бейімділікті бағалау». Интеллектуалдық меншік туралы куәлік №19064, 29.06.2021 ж. «Трансплантацияға дейінгі және бауыр трансплантациясынан кейінгі кезеңдерде науқастарды жүргізу алгоритмдері мен ұсыныстары». «Дельта агенті бар созылмалы вирусты гепатит В: клиникалық ағымы, даму факторлары, бауыр трансплантациясына дейінгі және кейінгі емдеу» монографиясы (ISBN 978-601-305-527-5. УДК 616.9 ББК 55.1).

«Терминалды бауыр ауруларымен ауыратын науқастарды жүргізу технологиясы» ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін енгізу актісі:

- а. Ақмола облыстық ауруханасы (Көкшетау қ.);
- Ақтөбе облыстық ауруханасы (Ақтөбе қ.);
- А.Н.Сызғанов атындағы Ұлттық хирургия ғылыми орталығы.

### **Диссертанттың жеке үлесі:**

Диссертанттың жеке үлесі диссертациялық жұмыста баяндалған клиникалық зерттеулердің негізгі көлемін орындау және нәтижелерді басылымдар мен ғылыми баяндамалар түрінде ресімдеуден тұрады. Қойылған мәселе бойынша әдебиеттер шолуы, деректер базасын жинау, материалды алғашқы өңдеу, статистикалық талдау, алынған нәтижелерді созылмалы вирусты гепатит В және дельта агенті бар созылмалы вирусты гепатит В ауруларын диагностикалау алгоритмін жасаумен интерпретациялау жүргізілді.

### **Жұмыстың нәтижелерінің сенімділігі:**

Диссертациялық зерттеуде келтірілген ғылыми ережелердің, қорытындылардың және созылмалы вирусты гепатит В ауруларын диагностикалау және емдеу бойынша ұсыныстардың негізінде Қазақстанның аймақтарындағы облыстық және қалалық денсаулық сақтау басқармаларының статистикалық бөлімдерінің материалдары, стационарлық және амбулаторлық карталар, полимеразды тізбекті реакция талдауларының нәтижелері, бауырдың жанама эластометриясының қорытындылары, олардың нәтижелері заманауи статистикалық өңдеу әдістерімен өңделді. Алынған нәтижелердің шынайылығы теориялық және тәжірибелік позициялардың қарама-қайшы еместігімен, логикалық қорытындылармен, сондай-ақ зерттеудің негізгі деректерін басылымдармен дәлелденеді.

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы:**

Диссертация белгіленген нормаларға сәйкес жазылған, оған бірнеше негізгі бөлімдер кіреді: кіріспе, әдебиеттер шолуы, зерттеу жұмысына қолданылған материалдар мен әдістердің сипаттамасы, авторлық зерттеулердің нәтижелерін ұсыну және қорытынды. Әдебиеттер тізімінде 225 көздеме берілген. Диссертация мәтіні қосымшаларды есепке алмағанда 143 беттен тұрады, қажетті стандарттарға сәйкес компьютерде дайындалған және 21 кесте мен 43 суреттік материалдан тұрады. Қосымшаларда: А - патент; Б - интеллектуалдық меншік туралы куәлік; В - енгізу актілері. Зерттеулер 2017-2019 жылдары «Ауыр функцияларды жоғалтумен және ауыр асқынулармен жүретін созылмалы аурулар мен жарақаттардың салдарын емдеу нәтижелерін жақсарту үшін жаңа медициналық технологиялар» ғылыми-техникалық бағдарламасы аясында жүргізілді (ClinicalTrials.gov NCT05095181 (27/10/2021 жылы тіркелген)).

### **Қорытындылар:**

1. Қазақстандағы ХВГВ ауруымен ауыратын қазақ ұлтының өкілдері арасында гепатит В вирусының генотиптері мен субгенотиптерінің таралуы: D - 95,9%, А - 3,5%, С - 0,6%. Гепатит В вирусының басым субгенотипі D1 болып табылады, ол талданған барлық үлгілердің 74,8%-ын құрайды және барлық аймақтарда бірдей тараған. D2 субгенотипі (12,0%) сирек кездеседі, ол Астана, Тараз және Ақтөбеден басқа, көптеген аймақтарда (Өскемен, Павлодар және Қостанай - 22%, 31% және 33%) кездеседі. D3 субгенотипі сирек кездеседі (9,1%), бірақ ел аумағының дерлік барлық жерінде кездеседі, Астана, Ақтау және Ақтөбеде анықталмаған, Тараз бен Түркістанда (22% және 18%) жиі кездеседі. Қазақ халқындағы гепатит D вирусы 100%-да 1 генотипке ие.

2. Фиброздың әртүрлі сатыларында СВГВ және СВГД ауруымен ауыратын науқастарда цитолиздің ерекшеліктері вирус генотиптері мен субгенотиптеріне тәуелсіздік және көрсеткіштердің дифференциациясы болып табылады. Мысалы, СВГД ауруымен ауыратын науқастарда циррозсыз трансминазалардың орташа деңгейі тек СВГВ ауруымен ауыратын науқастарға қарағанда жоғары (АЛТ 55,8 және АСТ 53,5 МЕ/л 37,8 және 33,3 МЕ/л-ге қарсы). СВГВ кезінде трансминаза деңгейі 35 МЕ/л-ден жоғары науқастардың саны АЛТ 10,99% және АСТ 5,67% құрады; СВГД кезінде - 13,5% және 3,6%. Циррозбен ауыратын СВГД науқастарда трансминазалардың деңгейі және МНО бойынша қанның ұюы СВГВ науқастарға қарағанда айтарлықтай жоғары (АЛТ 66,9 МЕ/л және АСТ 70,6 МЕ/л 50,5 МЕ/л және 44,4 МЕ/л-ге қарсы және МНО 1,23 1,08-ге қарсы).

3. Цитокиндердің HBV және HDV-инфекциясының дамуына әсері СВГВ және СВГД ауруымен ауыратын науқастарда G/G генетикалық профиінің ( $P=0,300$ ) TGF $\beta$ 1-нің белсенділенуімен ( $p=0,014$ ) және интерлейкин-10 және -17 деңгейлерінің жоғарылауымен ( $P<0,0001$ ) тікелей байланысы бар екені анықталды, бұл ГВВ және ГДВ инфекцияларына және олардың дамуына жоғары сезімталдықты көрсетеді. Бауыр циррозына және ГЦК-ға өтуге тән цитокин профиі анықталды, ол TGF- $\beta$  (791,7-1149,9 Пг/мл), IL-10 (4,4-12,8 Пг/мл) және ФНО- $\alpha$  (32,9-47,6 Пг/мл) деңгейлерінің жоғарылауымен, сондай-ақ ИЛ-12/23 деңгейінің (1742-1687 Пг/мл) төмендеуімен сипатталады, бұл цирроздың және ГЦК-ның дамуына тән қабыну және пролиферативті процестердің болуын көрсетеді. Мұндай цитокин профиі аурудың дамуының потенциалды маркері болып табылады және бауыр патологиясының асқынуларын емдеу мен алдын алудың жаңа әдістерін әзірлеу үшін мақсатты болып табылады.

4. СВГВ кезінде бауыр циррозы 28% жағдайда, ГЦК 3% жағдайда, ал СВГД кезінде - 35% және 5% жағдайда анықталды. СВГВ ауруымен ауыратын науқастарда дамыған бауыр фиброзының жиілігі сатылар бойынша: 56,5% F0, 10,9% F1, 8,4% F2, 7,8% F3 және 16,5% F4 құрады. СВГД ауруымен ауыратын науқастарда бауыр фиброзының пайда болу жиілігі сатылар бойынша өзгеше болды: F0 - 23,6%, F1 - 11,7%, F2 - 12,7%, F3 - 20,2% және F4 - 32,4%.

5. ГВВ және ГДВ ауруымен ауыратын науқастарды басқарудағы жекелендірілген тәсіл бауыр ауруының дамуының маркерлері, сондай-ақ бауыр циррозына өту қаупі ретінде TGF $\beta$ 1, ИЛ 10 және ИЛ 17 цитокиндерін, генотиптер мен субгенотиптерді анықтауға негізделген. Бұл алгоритм ГВВ және ГДВ ауруымен ауыратын науқастарды басқарудың жекелендірілген тәсілін, аурудың даму қаупін ескере отырып, қамтамасыз өтуге мүмкіндік береді. Бұл аурудың болжамын жақсартуға және емдеудің тиімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

### **Практикалық ұсыныстар:**

1. Бауыр ауруының дамуының маркерлері ретінде TGF $\beta$ 1, ИЛ 10 және ИЛ 17В цитокиндерін, генотиптер мен субгенотиптерді анықтауды «Ересектердегі созылмалы гепатит В» диагностикасы мен емдеуінің клиникалық хаттамасының зертханалық тексеру бөліміне пациенттерді басқаруды жекелендіру, соның ішінде әрбір нақты жағдайда ең тиімді емдеу стратегиясын таңдау үшін енгізу керек. Генотипирлеу әдістерін қолдану бауыр

циррозына өту қаупін және бауыр ауруларының асқынуларының дамуын төмендетуге мүмкіндік береді.

2. Медицина қызметкерлерін дайындаудың оқу бағдарламаларын (ВОП, терапевттер, гастроэнтерологтар, инфекционисттер, хирургтар) бауыр ауруларының дамуының иммунологиялық (ИЛ22, ИЛ18, ИЛ10, ИЛ17, TGF $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  цитокиндері) және генетикалық маркерлері (гепатит В және Д вирустарының генотиптері мен субгенотиптері) туралы теориялық деректерді ескере отырып, жаңарту керек.

3. Генотипирлеу және субгенотипирлеу деректері бар ұлттық вирусты гепатит В және Д ауруларымен ауыратын науқастар тізілімін құру керек, бұл эпидемиологиялық бақылауды жақсартуға, емдеуді жекелендіруге және алдын алудың тиімді стратегияларын дайындауға мүмкіндік береді.

## ANNOTATION

### **of the dissertation work by Abzhaparova Balzhan on the topic: « The role of hepatitis B virus and hepatitis D virus genotypes and subgenotypes in the progression of chronic viral hepatitis in Kazakhstan » for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 6D110100-Medicine**

#### **Relevance of Research**

Despite the availability of effective vaccines, hepatitis B virus (HBV) remains a serious public health issue, with approximately 350 million people worldwide being chronic carriers of HBV surface antigen (HBsAg). Approximately one-third of the global population has or has had serological evidence of HBV infection. Numerous studies have highlighted the diverse spectrum of chronic HBV infection-related diseases. The natural history of the disease is typically varied and variable, ranging from simple inactive carrier status to chronic hepatitis B, which in turn can lead to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

In recent years, the medical community in Kazakhstan has increasingly focused on the study of chronic viral hepatitis, particularly in the context of the role of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV) genotypes. This research focuses on assessing how genotypes, subgenotypes, and gene polymorphisms (cytokines) of these viruses influence the progression of chronic hepatitis in Kazakhstan. A characteristic feature of hepatitis B and D is their interaction and ability to synergize, amplifying the negative impact on the liver. Understanding these interactions and their consequences is critical for developing effective prevention and treatment strategies for hepatitis in the region.

In recent decades, the problem of chronic viral hepatitis B and D has taken center stage in the field of infectious pathology and hepatology. This is due to their high prevalence, severe course, high risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as treatment challenges. Particular attention is paid to the study of genotypes, subgenotypes, and cytokines of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV), as they play a key role in predicting disease progression, choosing treatment strategies, and preventing its spread.

This dissertation presents a comprehensive study aimed at investigating the influence of various HBV and HDV genotypes, subgenotypes, and cytokines on the progression of chronic hepatitis in the context of Kazakhstan.

Many HBV-related diseases, particularly advanced end-stage liver diseases or HCC, are responsible for more than 0.5-1 million deaths annually and currently account for 5-10% of liver transplantation cases. The course of HBV infection is also influenced by numerous additional factors such as viruses, as well as co-infection with other viruses, particularly hepatitis C virus (HCV), hepatitis D virus (HDV) or human immunodeficiency virus (HIV). Alcohol abuse and obesity are also common problems that can exacerbate treatment strategies. This can be evidenced by statistics on hepatitis B and D patients who have not received adequate treatment. After diagnosis, the 5-year cumulative incidence of developing cirrhosis is 8% to 20%. In patients not receiving treatment with compensated cirrhosis, the 5-year cumulative incidence of developing liver decompensation is about 20%, and patients with decompensated cirrhosis have a poor prognosis with a 5-year survival rate.

HBV infection rates vary significantly depending on the region. In areas with high infection rates, such as Southeast Asia, China, and sub-Saharan Africa, the virus is often transmitted from mother to child during childbirth or in early childhood. In areas with moderate prevalence, including some parts of Southern and Eastern Europe, the former Soviet Union, the Middle East, the Indian subcontinent, and Japan, infection most often occurs in childhood. Whereas in areas with low infection rates, such as Western Europe and North America, infection is most commonly seen among young adults and spread through sexual contact and injecting drug use. Blood screening procedures have effectively reduced cases of blood-borne hepatitis B.

According to the World Health Organization, the prevalence rates of hepatitis B in regions such as the Western Pacific, Africa, Eastern Mediterranean, Southeast Asia, Europe, and the Americas are 6.2%, 6.1%, 3.3%, 2.0%, 1.6%, and 0.7%, respectively. Chronic hepatitis B rates in children under five years old have fallen to less than 1% globally thanks to the introduction of an effective and affordable hepatitis B vaccine in 1981. However, WHO aims to reduce chronic hepatitis B rates in children under five to less than 0.1% by 2030, moving towards its complete eradication.

**Research purpose:** To investigate the influence of various genotypes, subgenotypes, and cytokines of hepatitis B and D viruses on the course of chronic viral hepatitis B without delta agent and with delta agent among individuals of the Kazakh population in Kazakhstan.

**Research objectives:**

1. To investigate the prevalence of genotypes and subgenotypes of hepatitis B and D viruses among patients of the Kazakh population with chronic viral hepatitis B without delta agent and with delta agent.
2. To identify the characteristics of cytolysis markers at different stages of fibrosis in patients with chronic hepatitis B without delta agent and chronic hepatitis B with delta agent, depending on the genotype and subgenotype of hepatitis B and D viruses.
3. To determine the influence of cytokines TGF $\beta$ 1, IL-10, and IL-17 on the progression of HBV infection and HDV infection, including the development of liver fibrosis, by studying gene polymorphisms and the method of indirect elastometry according to the Metavir scale.
4. Based on the determination of the influence of genotypes, subgenotypes, and cytokines on disease progression, to update the diagnostic algorithm for chronic viral hepatitis B and D.

**Materials and Methods:**

1. This study examined hepatitis B and delta virus genotypes in 12 regions and 3 cities in Kazakhstan. A total of 846 patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis B with delta agent were included in the study.
2. Patient blood samples were analyzed using PCR to determine hepatitis B virus genotypes and hepatitis D virus genotypes. Isolation of HDV RNA and HBV DNA was performed using GeneJETViralDNA and RNAPurificationKit kits, ThermoScientific, according to the manufacturer's instructions. The isolated and purified PCR products were sequenced in two directions using forward and reverse transcription primers (BigDye™ Terminatorv3.1 Cycle Sequencing Kit).
3. Fibrosis stage was determined using indirect liver elastometry with the Fibroscan-502 and 402 devices at hepatological centers in regions of Kazakhstan.
4. Statistical methods for data processing: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software package.

**Scientific Novelty of the Research:**

1. For the first time, the predominant circulation of genotype D and subgenotype D1 of HBV and genotype 1 of HDV in the Kazakh population has been established. Genetic variants of genes (cytokines): rs1946518 and rs187238, are associated with the progression of chronic hepatitis B and chronic hepatitis D to the stage of liver cirrhosis. Increased NTCP expression and activation of the fibrogenic mediator TGF $\beta$ 1 are linked to the development of liver fibrosis in hepatitis B and D.
2. For the first time, an analysis of genetic and epidemiological indicators of HBV was conducted, which allowed for the determination of ethno-geographic characteristics (for the Kazakh population) of the prevalence of HBV and HDV genotypes and subgenotypes in Kazakhstan.
3. For the first time, a genetic predisposition to liver cirrhosis has been identified in individuals of Kazakh ethnicity with HBV and HDV, based on the determination of polymorphisms (patent No. 36835 dated 12.07.2024).

### **Practical Significance of the Research:**

**Improvement of Clinical Practice:** Understanding the relationship between hepatitis B and D virus genotypes and disease course contributes to more accurate diagnosis and a personalized approach to patient treatment.

**Development of New Therapeutic Strategies:** The research findings will enrich current knowledge about mechanisms of treatment resistance, which is important for the development of new drugs and therapeutic methods.

**Increased Effectiveness of Public Health Programs:** Studying the epidemiology of hepatitis in Kazakhstan will aid in developing more targeted prevention and disease control programs.

**Training and Awareness Raising:** The research findings are used in educational programs for healthcare professionals to enhance knowledge and improve skills in diagnosing and treating chronic viral hepatitis.

**Scientific Contribution to Global Understanding of Diseases:** Research into the specific features of viral hepatitis spread in Kazakhstan contributes to a more global understanding of this problem, taking into account regional characteristics.

### **Key Points for Defense:**

1. Specific gene polymorphisms, genotypes, and subgenotypes serve as markers for the progression of HBV and HDV and their transition into liver cirrhosis. This can be the foundation for a personalized approach to patient management and preventive therapy.

2. Laboratory indicators of liver function exhibit more pronounced signs of cytolysis in patients with chronic hepatitis B with delta agent at different stages of fibrosis, regardless of the genotypes, subgenotypes of viruses, and cytokines. This highlights the necessity for monitoring biochemical parameters throughout the disease's course.

3. Predominant circulation of genotype D and subgenotype D1 of HBV and genotype 1 of HDV has been established in the Kazakh population in Kazakhstan.

4. Genetic variants of genes (cytokines): rs1946518 and rs187238, are associated with the progression of chronic hepatitis B and chronic hepatitis D to the stage of liver cirrhosis in the Kazakh population. Increased NTCP expression and activation of the fibrogenic mediator TGF $\beta$ 1 are linked to the development of liver fibrosis in hepatitis B.

### **Publications Related to the Dissertation:**

Based on the results of the dissertation research, 12 publications were produced, including: 3 articles in journals recommended by the Science and higher education quality assurance committee of the Ministry of science and higher education of the Republic of Kazakhstan, 1 article in a peer-reviewed international scientific journal: "BMC Infectious Diseases," included in the Scopus database (percentile 61), 7 abstracts in materials of republican and international scientific conferences, 1 monograph on the dissertation topic was published.

### **Implementation of Research Results:**

Patent No. 2022/0637.1 dated 03.05.2024: "Assessment of Genetic Predisposition by Determining Polymorphisms Associated with Liver Cirrhosis in Individuals of Kazakh Ethnicity."

Certificate of Intellectual Property No. 19064 dated 29.06.2021: "Algorithms and Recommendations for Managing Patients in the Pre-transplantation and Post-Liver Transplantation Periods."

Monograph: "Chronic Viral Hepatitis B with Delta Agent: Clinical Course, Progression Factors, Treatment Before and After Liver Transplantation" (ISBN 978-601-305-527-5. UDC 616.9 BBC 55.1).

Acts of Implementation of Research Results: "Technology for Managing Patients with Terminal Liver:

- Akmola Regional Hospital
- Aktobe Regional Hospital
- National Scientific Center of Surgery named after A.N. Syzganov.

### **Personal Contribution of the Dissertation Author:**

The dissertation author's personal contribution consists of performing the primary volume of clinical research presented in the dissertation and formatting the results in the form of publications and scientific reports. Literature searches on the assigned problem were conducted, a database was compiled, primary material processing, statistical analysis, interpretation of the obtained results with the development of an algorithm for diagnosing chronic viral hepatitis B and chronic viral hepatitis B with delta agent were carried out.

### **Reliability of Research Results:**

The scientific statements, conclusions, and recommendations presented in the dissertation research are based on materials from statistical departments of regional and city health departments of Kazakhstan, inpatient and outpatient records, results of PCR analyses, conclusions of indirect liver elastometry, the results of which were processed using modern statistical methods. The validity of the obtained results is supported by the consistency of theoretical and experimental positions, logical conclusions, and publications of the main research data.

### **Scope and Structure of the Dissertation:**

The dissertation is written according to established norms and includes several main sections: introduction, literature review, description of the materials and methods used in the study, presentation of the results of the author's research, and conclusion. The bibliography contains 225 sources. The dissertation text is 143 pages excluding appendices, prepared on a computer in accordance with the required standards and contains 21 tables and 43 illustrative materials. In the appendices: A - patent; B - certificate of intellectual property; C - acts of implementation. The research was conducted during the period 2017-2019 as part of the scientific and technical program "New Medical Technologies for Improving Treatment Outcomes of Chronic Diseases and Consequences of Injuries with Severe Loss of Function and Severe Complications" (ClinicalTrials.gov NCT05095181 (registered on 27.10.2021)).

### **Conclusions:**

1. The prevalence of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes among Kazakh patients with chronic hepatitis B (CHB) in Kazakhstan was: D- 95.9%, A- 3.5%, C- 0.6%. The predominant HBV subgenotype is D1, which accounted for 74.8% of all analyzed samples and is equally prevalent in all regions. Subgenotype D2 (12.0%) was less common, characteristic of most regions (Oskemen, Pavlodar, and Kostanay - 22%, 31%, and 33%, respectively) except for Astana, Taraz, and Aktobe. Subgenotype D3 was even rarer (9.1%) but is distributed almost throughout the country, more frequently in Taraz and Turkestan (22% and 18%, respectively), and was not found in Astana, Aktau, and Aktobe. HDV among the Kazakh population has genotype 1 in 100% of cases.

2. The features of cytolysis in patients with CHB and CHB with delta agent (CHB-DA) at different stages of fibrosis include the absence of dependence on virus genotypes and subgenotypes, as well as differentiation of indicators. For example, patients with CHB-DA have higher average transaminase levels without cirrhosis compared to patients with only CHB (ALT 55.8 and AST 53.5 IU/L vs. 37.8 and 33.3 IU/L, respectively). In CHB, the number of patients with transaminase levels exceeding 35 IU/L was ALT 10.99% and AST 5.67%; in CHB-DA, it was 13.5% and 3.6%. Patients with CHB-DA cirrhosis have significantly higher transaminase and INR levels compared to CHB patients (ALT 66.9 IU/L and AST 70.6 IU/L vs. 50.5 IU/L and 44.4 IU/L, respectively, and INR 1.23 vs. 1.08).

3. The influence of cytokines on the progression of HBV and HDV infection was established based on the presence of a direct link between the genetic profile G/G (P=0.300) and the activation of TGF $\beta$ 1 (p=0.014) and increased levels of interleukin-10 and -17 (P<0.0001) in patients with CHB and CHB-DA, indicating increased susceptibility to HBV and HDV infections and their progression. A cytokine profile characteristic of the transition to liver cirrhosis and HCC has been identified, characterized by increased levels of TGF- $\beta$  (791.7-1149.9 pg/mL), IL-10 (4.4-12.8 pg/mL), and TNF- $\alpha$  (32.9-47.6 pg/mL), as well as reduced levels of IL-12/23 (1742-1687 pg/mL), indicating the presence of inflammatory and proliferative processes characteristic of the

development of cirrhosis and HCC. This cytokine profile serves as a potential marker of disease progression and a target for the development of new methods for treating and preventing complications of liver pathology.

4. In CHB, liver cirrhosis developed in 28% of cases and HCC in 3%, while in CHB-DA, it was 35% and 5%, respectively. The frequency of liver fibrosis in patients with CHB by stage was: 56.5% for F0, 10.9% for F1, 8.4% for F2, 7.8% for F3, and 16.5% for F4. In patients with CHB-DA, the frequency of liver fibrosis by stage differed: F0 - 23.6%, F1 - 11.7%, F2 - 12.7%, F3 - 20.2%, and F4 - 32.4%.

5. A personalized approach to managing patients with HBV and HDV is based on the determination of genotypes, subgenotypes, and cytokines TGF $\beta$ 1, IL-10, and IL-17 as markers of liver disease progression, as well as the risk of transition to liver cirrhosis. This algorithm allows for an individual approach to managing patients with HBV and HDV, taking into account the risks of disease progression. This can improve the disease prognosis and increase the effectiveness of therapy.

#### **Practical Recommendations:**

1. Include the determination of genotypes, subgenotypes, and cytokines TGF $\beta$ 1, IL-10, and IL-17B as markers of disease progression in the laboratory examination section of the clinical protocol for diagnosing and treating “Chronic Hepatitis B in Adults” to personalize patient management, including choosing the optimal treatment strategy for each specific case. Using genotyping methods will help reduce the risk of progression to liver cirrhosis and the development of liver disease complications.

2. Update educational programs for medical professionals (GPs, therapists, gastroenterologists, infectious disease specialists, surgeons) with theoretical data on immunological (cytokines IL22, IL18, IL10, IL17, TGF $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) and genetic markers (genotypes and subgenotypes of hepatitis B and D viruses) of liver disease progression.

3. Create a National Registry of Patients with Viral Hepatitis B and D with genotyping and subgenotyping data, which will improve epidemiological surveillance, personalize treatment, and develop more effective prevention strategies.