

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ХОДЖАНОВА ШАХНОЗА ИСКАНДАРОВА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА
ТРОМБОЦИТЛАР ГЕМОСТАЗИ ВА АСПИРИН РЕЗИСТЕНТЛИГИГА
ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

УДК: 616.12-005.4:616.155.2-005.1-08:085.22

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Ходжанова Шахноза Искандаровна

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар
гемостази ва аспирин резистентлигига таъсир этувчи омиллар..... 3

Ходжанова Шахноза Искандаровна

Тромбоцитарный гемостаз и факторы влияющие на резистентность
к аспирину у больных ишемической болезнью сердца 25

Khodjanova Shakhnoza Iskandarovna

Platelet hemostasis and factors affecting aspirin
resistance in patients with coronary heart disease..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ХОДЖАНОВА ШАХНОЗА ИСКАНДАРОВА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА
ТРОМБОЦИТЛАР ГЕМОСТАЗИ ВА АСПИРИН РЕЗИСТЕНТЛИГИГА
ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib869 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аляви Анис Лутфуллаевич
ЎзРФА академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Туракулов Рустам Исматуллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил « 5 » январь соат 15:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (816 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил « 16 » декабрь куни тарқатилди.
(2021 йил « 16 » декабрь даги 17 рақамли реестр баённомаси).



А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Л.Т. Даминова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, жаҳон аҳолиси орасида ўлим ва ногиронликнинг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотларда «...ЮИК патогенезида тромбоцитар гемостаз тизимидаги бузилишлар ва аспиринага резистентликнинг юзага келиши ишемик ҳодисалар хавфини деярли икки баробар ошириши тасдиқланган...»¹. Аспиринага резистентлик тарқалганлиги жуда кенг доирада 4% дан 60% гача ўзгариб туради. ЮИК билан оғриган беморларда эса 29% гача ҳолатда аспиринага резистентлик кузатилади. Аспиринага резистентликнинг мавжудлиги ЮИКда антиагрегант самарадорликнинг пасайишига ва тромботик асоратлар эрта ривожланишига олиб келади. Бу ЮИК давосини назорат қилиш, ўз вақтида монанд антиагрегант даво режасини тайинлаш, юрак қон-томир касалликлари асоратлари натижасида ўлим ва ногиронлик ҳолатларини камайтиришга қаратилган замонавий ёндашувлар ишлаб чиқишини тақозо қилади.

Жаҳонда сўнгги йилларда ЮИК бўлган беморларда юрак-қон томир касаллигидан келиб чиқадиган асоратлар ва ўлим хавфи ошишининг олдини олишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Ҳалокатли ва ҳалокатли бўлмаган асоратларни камайтиришда тромбоцитар-томир тизими ўзгаришларини эрта аниқлаш усулларини муқобиллаштириш муҳимдир. Бунда антиагрегант даво умум қабул қилинган бўлиб, асосий базис дори аспирин (АСК) ҳисобланади. Афсуски, аспиринага резистентлик ривожланганда унинг фойдаси етарли бўлмайди. Шу туфайли, ЮИК мавжуд беморларда клиник ва биокимёвий кўрсаткичлардан ташкил топган кардиоваскуляр хавф омиллари ҳамда яллиғланиш олди цитокинларининг тромбоцитар гемостаз кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқликларини аниқлаш, аспиринага резистентликка таъсирини баҳолаш ва олинган натижалар асосида тавсиялар яратиш тиббиётда муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, жаҳон андозалари талабларига мос қилиб шакллантириш, аҳоли орасида кардиологик касалликларни камайтиришга қаратилган вазифалар белгиланган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ҳамда оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Ушбу вазифалар

¹ Serkan Kahraman, Ali Dogan, Murat Ziyrek, et al. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. // North Clin Istanbul.- 2018-Vol. 5(4).-P. 323–328.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

аҳоли орасида турли даражадаги кардиологик касалликларни тарқалиши, ташҳисоти ва даволаш ишида замонга мос тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга олиб чиқиш ва бунда сифатли, замонавий технологияларни қўллаш орқали тиббий хизмат кўрсатишни такомиллаштириш касалликлар асоратлари натижасидаги юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини яратади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ–4063-сон «2019–2022 йилларда юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, аҳолининг соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва жисмоний фаоллиги даражасини ошириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда ушбу фаолиятга таалукли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Республика фан ва технологияларни ривожланишнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда одатий антиромботик моддаларга салбий жавоб кўрсатадиган шахсларда атеротромбознинг юқори хавфини тасдиқловчи далиллар сони тобора ортиб бормоқда. Ушбу гуруҳ беморларда юрак-қон томир ҳодисалари – миокард инфаркти (МИ), мия қон айланишининг ўткир бузилиши, тўсатдан ўлим ҳолатлари кузатилади (Mason P.J. 2002, Dretzke J., 2015, Serkan K., 2018). HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators, 2000), PLATO (A Platelet Inhibition and Patient Outcomes, 2010), комбинирланган ROC таҳлил (combined receiver operator curve, 2013) каби йирик марказий тадқиқотларда антиагрегант препаратларнинг тромбоцитлар функционал фаоллигини етарлича ингибирламаслиги ўлим кўрсаткичи, миокард инфаркти ва стент тромбозларни оширувчи етакчи сабаблардан бири эканлиги аниқланган.

Шунингдек, тадқиқотчилар томонидан тромбоцитлар агрегацияси юқори кўрсаткичлари ва ишемик ҳодисалар ўртасида ўзаро аҳамиятли боғлиқликлар мавжудлиги исботланган (Ch.Hennekens et al., 2004; D.Sibbling, 2010; T.Geisler, 2010; N.J.Breet, 2010; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity, 2010). АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси *in vivo* усулида текширилганда ЮИК мавжуд беморларнинг 19% ида (P.A.Gum, 2003) ҳамда соғлом инсонларнинг 8,3% ида (M.M.Salama, 2012) аспирин умуман таъсир қилмаслиги аниқланган ва аспиринга резистентлик сабаби гипертромбоцитоз, Виллебрант омил даражаси (Y.Wang, 2012), ЦОГ – 1, 807Т ёки PI A1/A2 генлари полиморфизми (J.A.Cambria-Keily, 2002), аспирин

фармакокинетикасининг пасайиши (S.Coccheri, 2012), клиник хусусиятлар (S.V.Larsen, 2015; X.F.Liu, 2013) ва молекуляр ўзгаришлар (M.K.Freynhofe, 2015) билан боғланган.

Мамлакатимизда сўнгги йилларда юрак қон-томир касалликларида гемостаз тизимидаги ўзгаришларни ўрганишга қаратилган қатор тадқиқотлар амалга оширилган. Академик А.Л.Аляви бошчилигида олимлар томонидан ЮИКда гемостазнинг клиник-патогенетик ва функционал-метаболик механизмлари регуляцияси ҳамда уларнинг фармакологик коррекцияси бўйича илмий изланишлар айти кунларда ҳам давом эттирилмоқда. Жумладан, ЮИКда простациклин-тромбоксан нисбати тромбоксан миқдори ошиши ҳисобига бузилиши, миокард инфаркти ўтказган беморларда тромбоцитлар агрегацияси даражаси юқори бўлиши аниқланган (Р.Ю.Каттаханова, 2019). ЮИКнинг клиник шаклидан қатъий назар, тромбоцитлар агрегацияси юқори бўлиши ва ЮИК оғирлик даражаси ошишига боғлиқ ҳолда спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўсиши кузатилиши исботланган (Н.П.Юлдашев, 2019). ЮИК ва гипертония касаллигида тромбоцитлар агрегациясининг юқори даражалари ҳамда юрак қон-томир асоратлари ривожланиш хавфи тромбоцитлардаги NO тизими бузилишлари ва сийдик кислота даражасининг ошишига боғлиқлиги қайд этилган (А.К.Абдуллаев, И.Р.Мавлянов, 2015). Аммо ЮИК турғун зўриқиш стенокардиясида (ТЗС) антиагрегант даво фонида юзага келувчи аспирига резистентлик ҳолати ва бунда тромбоцитлар агрегацияси ҳамда аспирига резистентликка таъсир кўрсатувчи омиллар Ўзбекистон шароитида ханузгача тадқиқ этилмаган.

Клиник амалиётда аспирини қабул қилувчи беморларда объектив клиник-лаборатор мезонлар асосида келиб чиқадиган аспирига резистентликни ўз вақтида лаборатор ташхислаш замонавий тиббиётдаги охиригача ҳал қилинмаган муаммоларидан бири ҳисобланади. ЮИКда антиагрегант даво самарадорлигини биринчи навбатда қон агрегат тизимининг тромбоцитар-томир қисмини ўрганиш орқали баҳолаш муҳим аҳамият касб этади. Бу ўз навбатида аспирига резистентлик шаклланишининг юқори хавфи бўлган беморлар гуруҳини аниқлаш ҳамда юрак-қон томир касалликлари асоратларининг олдини олишга қаратилган даволаш тактикасини белгилаш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ № 01070070 рақамли «Юрак ва буйрак касалликларида функционал ва метаболик бузилишларнинг клиник-патогенетик аспекти» (2019–2022 й.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ацетилсалицил кислотани қисқа ва узоқ муддат қабул қиладиган юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси II-III функционал синфи билан оғриган беморларда тромбоцитлар функционал

ҳолатини баҳолаш ва аспирин резистентликка таъсир этувчи хавф омилларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК ТЗС II-III функционал синфи (ФС) билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацион фаоллигини аниқлаш ва АСКнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсирини баҳолаш;

ЮИК ТЗС II-III ФС да турли кардиоваскуляр хавф омиллари (ёш, жинс, чекиш, дислипидемия, артериал гипертензия, семизлик, қандли диабет) нинг тромбоцитлар функционал фаоллиги ва аспирин резистентлигига таъсирини аниқлаш;

ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси ва липид спектр кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликларни аниқлаш;

ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари интерлейкин (ИЛ) – 1 β , ИЛ – 6нинг тромбоцитлар гемостази ва аспирин резистентлигига таъсирини баҳолаш;

ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган аспиринга резистент ва аспиринга сезгир беморларда клиник-лаборатор кўрсаткичларини солиштирма таҳлилинини ўтказиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019–2020 йилларда Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази клиникаси кардиология бўлимида даволанган 116 нафар ЮИК ТЗС II–III ФС билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ЮИК мавжуд беморларнинг клиник ҳамда биокимёвий таҳлиллари учун, тромбоцитлар агрегацияси текшируви ва интерлейкинлар миқдорини баҳолаш мақсадида қон зардоби ва электрокардиография (ЭКГ) ва эхокардиография (ЭхоКГ) текширувларининг натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник текширув усуллари, дорига мувофиқлик сўровномаси, умумий қон таҳлили, қон биокимёвий таҳлили, коагулограмма, липид спектр кўрсаткичлари, тромбоцитлар агрегацияси текшируви, ИФА (ИЛ-1 β ва ИЛ-6), асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги куйидагилардан иборат:

илк бор юрак ишемик касаллигида спонтан ва АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ва агрегация эгриликларидаги ўзгаришларни аниқлаш орқали аспиринга резистентлик ҳолати аниқланган;

юрак ишемик касаллигида аспирин билан даволашнинг 5 йилдан ортиқ давом этиши тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларининг ошиши аспиринга резистентлик хавфи билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

кардиоваскуляр хавф омилларининг гемостаз тизимига бевосита комплекс таъсири натижасида қонда тромбоцитлар агрегацияси ўзгаришлари билан семизлик, дислипидемия ва ёндош қандли диабет орасида ўзаро боғлиқлик борлиги асосланган;

аспиринга резистентлик мавжуд юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари Ил-1 β ва Ил-6 титрларининг юқорилиги ва уларнинг гиперагрегация даражаси билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

юрак ишемик касаллигида аспиринга резистентликни тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари асосида баҳолаш мезонлари шакллантирилган;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда кардиоваскуляр хавф омилларидан семизлик, гиперлипидемия, ёндош қандли диабетнинг ва аспирин қабул қилиш давомийлигининг биргаликдаги тромбоцитлар гемостазига таъсири ва аспирин резистентликни келтириб чиқариши асосланган;

юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда аспиринга резистентлик хавф даражасини аниқлаш учун электрон дастур яратилган;

тадқиқот натижасида аспиринга резистентлик мавжуд беморларни олиб боришда хавф омилларини бартараф этиш ва олдини олиш орқали аспиринга резистентлик хавфини камайтириш имкони яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлиги. Ушбу тадқиқот ишида қўлланилган назарий жиҳатдан ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий томондан тўғрилиги, текширилганларнинг сони етарли эканлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга замонавий компьютер технологиялари қўллаб статистик ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг маҳаллий ҳамда халқаро адабиётлар билан солиштирилганлиги, чиқарилган хулосалар ва тадқиқотдаги натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси уларнинг клиник, анамнестик ва лаборатор кўрсаткичлари, яъни беморлар ёши, семизлик, қандли диабет каби ёндош касалликлари, аспирин қабул қилиш давомийлиги, липид спектр кўрсаткичлари ўзгаришлари ўртасида ўзаро боғлиқлик борлиги ҳамда яллиғланиш олди цитокинлари – ИЛ – 1 β ва ИЛ – 6 кўрсаткичлари ўзгаришларининг гемостаз тизими ва аспиринга резистентлик билан боғлиқликлари борлиги асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлга киритилган натижалар асосида ишлаб чиқилган амалий тавсиялар ЮИКда антиагрегант даво самарадорлигини ошириш, касаллик ривожланишини секинлаштириш ва касаллик оқибатида келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. ЮИКда тромбocитар гемостаз ҳолати ва аспиринга резистентликка таъсир кўрсатувчи омилларни аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

ЮИКда аспирина резистентлик бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «ЮИКда аспирина резистентликнинг диагностика усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 24 майдаги 8н-р/419-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома кардиология ва терапия амалиётида ташхис қўйиш, комплекс даволашда антиагрегант препаратлардан фойдаланишнинг аспирина резистентлик ҳолатини инобатга олиш орқали беморларда даво самарасини ошириш имконини берган;

ЮИКда антиагрегант давога мувофиқликни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «ЮИКда аспирина мувофиқликни аниқловчи сўровнома усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 24 майдаги 8н-р/420-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома кардиология ва терапия амалиётида ЮИКда антиагрегант даво самарасига таъсир этувчи омилларни эрта аниқлаш ва бартараф этиш орқали касаллик асоратларини камайтириш имконини берган;

ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитлар гемостази ва аспирина резистентликка таъсир этувчи омилларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳридаги Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази кардиология бўлими ҳамда Навоий шаҳридаги вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази клиникаси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 19 ноябрдаги 08-09/17922-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши ЮИКда даво самарадорлигини ошириш ҳамда юрак қон-томир ўткир асоратлари ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 103 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва

амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Юрак ишемик касаллигида тромбоцитлар гемостази ҳамда аспиринага резистентлик ҳолатларининг тарқалиши, диагностикаси ва касаллик кечишидаги аҳамияти**» деб номланган биринчи бобида юрак-қон томир касалликлари, хусусан, турғун зўриқиш стенокардияси, миокард инфаркти, ишемик инсульт, уйқу артериялари ва аорта ҳамда оёқ артериялари атеротромбозиди ацетилсалицил кислотанинг антитромботик самарали таъсири, юрак-қон томир касалликларининг бирламчи ва иккиламчи олдини олишда унинг роли хорижий ва маҳаллий адабиётлар асосида таҳлилга тортилган. ЮИКда аспиринага резистентлик муаммосининг ҳозирги кундаги ҳолати батафсил таҳлил қилинган, тромбоцитлар функциясини баҳолаш усуллари ва яллиғланиш цитокинларининг аҳамияти хусусидаги илмий-амалий маълумотлар келтирилган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топмаган ва аниқлаштиришни талаб этадиган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Юрак ишемик касаллигида тромбоцитар гемостаз ва аспиринага резистентлик ҳолатини баҳолашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланган материал ва усуллар ҳақида батафсил маълумотлар келтирилган.

Тадқиқотга ЮИК ТЗС II–III ФС ташхиси билан даволанган 18 ёшдан катта ёшдаги 116 нафар бемор жалб этилди. ЮИК ташхиси ва ТЗС функционал синфлари уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор-асбобий текширувлар асосида Европа кардиологлар жамияти мезонларига кўра қўйилди.

ТЗСли беморлар ацетилсалицил кислотаси қабул қилиш давомийлигига кўра тўрт гуруҳга ажратилди. 1-гуруҳни бир йилгача АСК қабул қилган, 2-гуруҳни АСКни 1 йилдан 5 йилгача бўлган муддатда қабул қилган, 3-гуруҳни АСКни 5 йилдан кўп муддат давомида қабул қилаётган беморлар ҳамда назорат гуруҳини АСК қабул қилмаган беморлар ташкил этди. Аспиринага резистентликни аниқлашдан олинган натижаларга кўра беморлар икки гуруҳга ажратилди ва 1-гуруҳга аспиринага сезгирлик мавжуд беморлар ҳамда 2-гуруҳга аспиринага резистентлик мавжуд беморлар киритилди. Беморларнинг ўртача ёши $64,9 \pm 0,9$ бўлди ва беморлар орасида эркаклар 55,1% (64 нафар), аёллар 44,8% ни (52 нафар) ташкил этди.

Барча беморлар ЮИКда стандарт терапия бўйича антиромботик, антигипертензив, антиангинал препаратлар, статинлар билан даволанди. Антиагрегант сифатида 75мг дозада АСК (кардиомагнил) қабул қилинди. Беморларнинг антиагрегант давога мувофиқлик даражаси Мориск–Грин сўровномаси ёрдамида аниқланди.

Антропометрик текширувлар қуйидагича ўтказилди: ТВИ=вазн, кг/бўй узунлиги, $m*100$.

Барча беморлар куйидаги лаборатор текширувлардан ўтказилди:

– қоннинг умумий таҳлили гематокрит, тромбоцитлар сони, эритроцитлар чўкиш тезлиги);

– қоннинг биокимёвий таҳлили (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевино, креатинин);

– қоннинг липид спектри (холестерин, ЗПЛП, ЗЖПЛП, ЗЮЛП, триглицеридлар),

– коагулограмма (ФҚТВ, фибриноген, ТВ, протромбин индекси, МНО).

Тромбоцитларга бой цитратли зардобдаги тромбоцитлар агрегациясини Борн ва О'Брайен усулида текшириш тромбоцитлар агрегациясининг AGGR дастури бўйича компьютерли қайта ишлаш орқали икки каналли лазерли Алат – 2 Биола анализаторида (БИОЛА НПФ, Россия) бажарилди. Бу ускунада тромбоцитлар агрегацияси анъанавий турбодометрик усулда текширилади, бунда тромбоцитлар билан бойитилган зардоб (ТБЗ)нинг нур ўтказишидаги ўзгаришлар қайд қилиб борилади. Тромбоцитларнинг спонтан ҳамда индуцирланган агрегациялари баҳоланди, тромбоцитлар агрегацияси индуктори сифатида аденозиндифосфат (АДФ)нинг 0,1, 1,0 ва 5,0 мкмоль эритмасидан фойдаланилди. Меъёр қийматлар тарихида қабул қилинди: спонтан агрегация учун – 1,0–1,5 нисб.бирл., 0,1 мкмоль АДФ билан индуцирланган учун – 1,0–2,0 нисб.бирл., 1,0 мкмоль АДФ билан индуцирланган учун – 1,5–5,5 нисб.бирл., 5 мкмоль АДФ билан индуцирланган учун – 25–72%. Резистентлик мезони сифатида тромбоцитлар агрегацияси эгрилигида ажралиш фазасининг мавжудлиги ва >1,5 нисб.бирл. тромбоцитлар спонтан агрегация даражаси ҳамда 5,0 мкмоль АДФ билан индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг >72% даражаси ишлатилди.

Қон зардоби цитокинлари (ИЛ-1В, ИЛ-6) кўрсаткичлари уч фазали иммунофермент анализ ёрдамида аниқланди. Меъёрий кўрсаткичлар: ИЛ-1β - <5,0 пг/мл, ИЛ-6 - <7,0 пг/мл.

Асбобий текширув усулларида электрокардиография, динамик жисмоний зўриқиш синамаси (третмил-тест) ва эхокардиография ва қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви (УТТ) ўтказилди.

Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили «SPSS18.0» (SPSS Inc., Chicago, IL) компьютер дастуридан фойдаланиб амалга оширилди. Маълумотлар таҳлили натижалари фарқлар $p < 0,05$ кўрсаткичида статистик аҳамиятли деб топилди.

Диссертациянинг «**Хусусий текшириш натижалари**» деб номланган учинчи бобида ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси АСКни қабул қилиш давомийлигига кўра кўриб чиқилган.

116 нафар бемордан 92 нафар бемор АСК препарати билан антиагрегант терапия қабул қилган ҳамда 24 нафар бемор (назорат гуруҳи) антиагрегант даво олмаган. Тадқиқот натижасига кўра, тромбоцитлар агрегациясининг барча кўрсаткичлари назорат гуруҳини ташкил қилган АСК қабул қилмаган беморларда асосий гуруҳни ташкил қилган АСК қабул қилган 1чи ва 2 чи гуруҳдаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамиятли тарзда

юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,05$). Шунингдек, АСК қабул қилиш давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган 3 гуруҳ беморлари агрегация кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан паст эканлиги аниқланди, аммо фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($p > 0,05$). 1-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриш мумкинки, аспирин қабул қилиш давомийлиги ортиши билан тромбоцитларнинг спонтан агрегацияси ҳамда АДФ-индуцирланган агрегациясида гуруҳлараро фарқланишлар кузатилди. Жумладан, 1 чи гуруҳ агрегация кўрсаткичлари 2 чи ва 3 чи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан энг пастлиги аниқланди.

1-жадвал

Аспирин қабул қилишнинг давомийлигига боғлиқ ҳолда юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ($M \pm SD$)

Агрегация параметрлари, бирлик	Назорат гуруҳи АСК қабул қилмаган беморлар (n=24)	1-гуруҳ – 1 йилгача АСК қабул қилганлар (n=30)	2-гуруҳ – 1–5 йил давомида АСК қабул қилганлар (n=31)	3-гуруҳ – 5 йилдан кўп муддат давомида АСК қабул қилганлар (n=31)
Спонтан агрегация, нисб.бирл.	1,96±0,1	1,44±0,09 P<0,001	1,54±0,1 P<0,01 P1>0,05	1,7±0,09 P>0,05 P1<0,05 P2>0,05
0,1 мкМ АДФ, нисб.бирл.	8,1±0,98	4,37±0,73 P<0,01	6,06±0,79 P<0,05 P1>0,05	6,58±0,86 P>0,05 P1<0,05 P2>0,05
1,0 мкМ АДФ, нисб.бирл.	18,97±1,66	10,73±1,33 P<0,001	14,67±1,6 P<0,05 P1>0,05	16,51±1,63 P>0,05 P1<0,01 P2>0,05
5,0 мкМ АДФ, %	61,33±3,71	43,18±3,56 P<0,001	49,72±3,77 P<0,05 P1>0,05	58,44±3,72 P>0,05 P1<0,01 P2>0,05

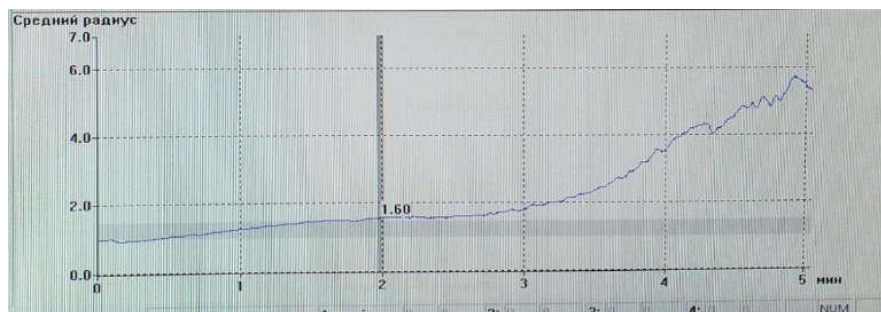
Изоҳ: p - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш,
p1- 1 чи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш,
p2- 2 чи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш.

3-гуруҳдаги беморларда эса тромбоцитларнинг спонтан агрегацияси ва АДФ-индуцирланган агрегацияси кўрсаткичлари 1чи ва 2 чи гуруҳлар беморлари кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлиб, статистик ишонарли фарқлар 1 чи гуруҳ беморлари кўрсаткичларига нисбатан кузатилди (спонтан агрегация 1,7±0,09 $p < 0,05$, 0,1 мкМ АДФ-индуцирланган агрегация 6,58±0,86 $p1 < 0,05$, 1,0 мкМ АДФ-индуцирланган агрегация 16,51±1,63 $p1 < 0,01$, 5,0 мкМ АДФ-индуцирланган агрегация 58,44±3,72 $p1 < 0,01$). Таъкидлаш жоизки, 2

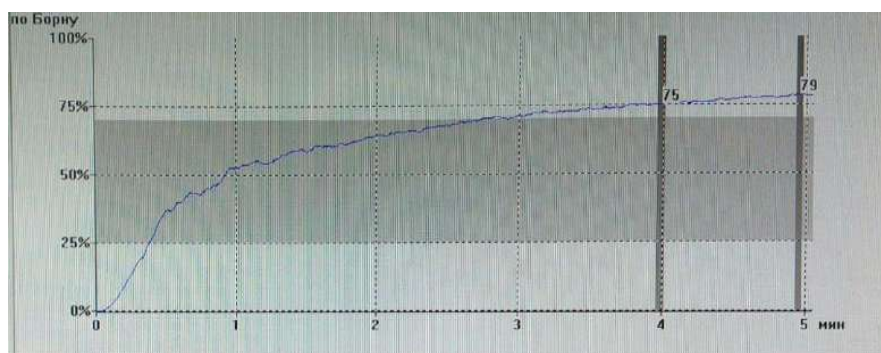
чи гуруҳ беморларида тромбоцитларнинг агрегацияси кўрсаткичларида 1 чи ва 3 чи гуруҳ беморларига нисбатан сезиларли фарқ кузатилмади. Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатдики, АСК қабул қилиш давомийлиги ортиши билан тромбоцитларнинг ҳам спонтан, ҳам АДФ-индуцирланган агрегацияси статистик аҳамиятли ошиши кузатилади ($p < 0,05$).

Асосий гуруҳни ташкил қилган беморлар гуруҳида аспирина резистентлик улуши 32,6% (30 нафар бемор)ни ташкил этди. Шундан 5 йилдан ортиқ АСК қабул қилган беморлардан иборат учинчи гуруҳда 5 йилгача АСК қабул қилган беморлардан иборат иккинчи гуруҳга нисбатан аспирина резистентлик сезиларли даражада кўпроқ қайд этилди (мос равишда 54,8% ва 29% $\chi^2 = 4,24$ $p < 0,05$). Шунингдек, биринчи гуруҳ 1 йилгача АСК қабул қилган беморларда резистентлик учраши учинчи гуруҳ беморларига нисбатан камроқ кузатилди (мос равишда 13,3% ва 54,8% $\chi^2 = 11,63$ $p < 0,05$).

Тромбоцитлар агрегацияси ошган беморларда спонтан агрегация ўзгариши ва 5,0 мкмоль концентрациядаги индуктор таъсир қилганда агрегация ўзгариши энг кўп кузатилиши аниқланди. Шунингдек, беморларнинг кўпчилигида спонтан ва индуцирланган агрегация ошишининг бирга келиши аниқланди. (1 ва 2-расмлар).



1-расм. Спонтан тромбоцитлар агрегацияси:
R – эгрилик амплитудаси 1,6 нисб.бирликка эга,
нур ўтказиш эгрилиги 15% ни ташкил этади.



2-расм. 5,0 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси:
нур ўтказиш эгрилиги амплитудаси 79% ни ташкил этди, озод бўлиш босқичининг
индуцирланган агрегация босқичи билан қўшилиши.

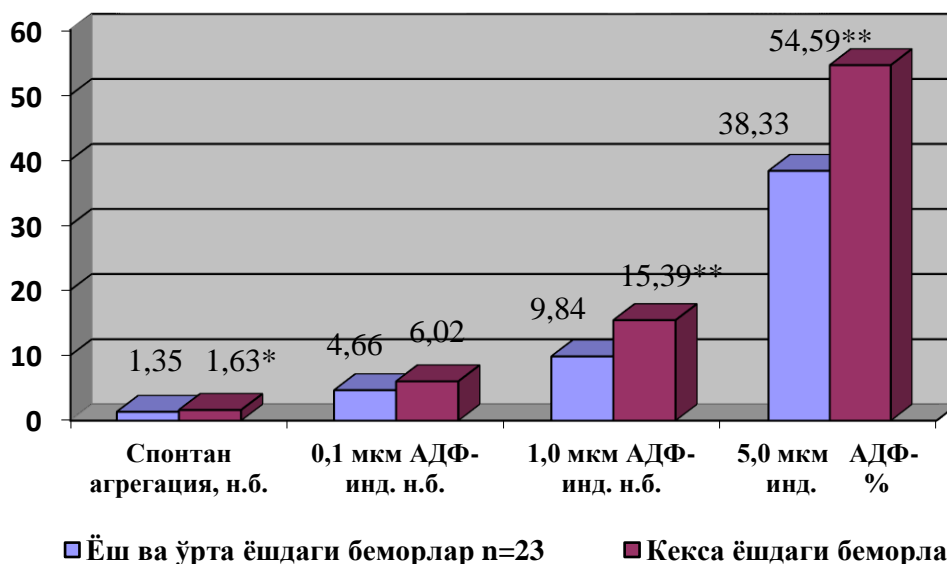
Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижаларига таянган ҳолда айтиш мумкинки, АСК узок муддат давомида қабул қилинганда (айниқса, 5 йилдан

ортиқ муддатда) тромбоцитлар агрегацион қобилиятининг ҳам спонтан, ҳам АДФ индуцирланган кўринишда ошишига олиб келади ($p < 0,05$).

Диссертациянинг «Юрак ишемик касаллигида турли кардиоваскуляр хавф омилларининг ҳамда яллиғланиш олди цитокинларининг тромбоцитлар функционал фаоллигига таъсирини ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобида ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегациясининг ёш, жинс, чекиш, ортиқча тана вазнига боғлиқлиги ҳамда липид спектр кўрсаткичлари, қандли диабет ва гипертония касалликларининг ҳамда яллиғланиш олди цитокинлари-Ил-1 β ва Ил-6 ларнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсири ва ўзаро корреляцион боғланишлари атрофлича кўриб чиқилган.

Кардиоваскуляр хавф омили бўлган беморлар ёшининг тромбоцитлар агрегациясига таъсирини баҳолаш учун ЮИК билан оғриган беморлар икки гуруҳга ажратилди: ёш ва ўрта ёшдаги беморлар - 60 ёшгача бўлган беморлар ($n=23$); кекса ёшдаги беморлар - 60 ёш ва ундан катта беморлар ($n=69$).

Ушбу тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ёш ортиб бориши билан АСК препаратини қабул қилган беморлар гуруҳида тромбоцитларнинг функционал фаоллиги ҳам ошиб бориши аниқланди.



Изоҳ: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ фарқлар ёш ва ўрта ёш беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

3-расм. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда ёш бўйича тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари солиштирма таҳлили

3-расмда келтирилгандек, бунда кекса ёшдаги беморлар гуруҳида ёш ва ўрта ёш беморлар гуруҳига қараганда спонтан агрегация (мос равишда $1,63 \pm 0,07$ ва $1,35 \pm 0,09$, $p < 0,05$), 1,0 мкмоль АДФ қўлланилганда (мос равишда $15,39 \pm 1,04$ ва $9,84 \pm 1,61$, $p < 0,01$) ва 5,0 мкмоль концентрацияда қўлланилганда (мос равишда $54,59 \pm 2,37$ ва $38,33 \pm 4,4$, $p < 0,01$) тромбоцитлар функционал фаоллиги ошиши статистик аҳамиятли бўлди. Бунда, кекса ёшдаги беморлар гуруҳида аспирина резистентлик ёш ва ўрта ёш беморларга нисбатан кўпроқ кузатилди (мос равишда 36,7% ва 17,4%

$\chi^2=3,25$ $p<0,05$). Шунингдек, тромбоцитлар агрегацияси ва беморлар ёши ўртасидаги корреляцион боғланишлар ўрганилганда ўзаро ишончли корреляцион боғланишлар спонтан агрегация ($r=0,157$, $p<0,05$) ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегацияда ($r=0,298$, $p<0,05$) аниқланди.

ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегациясининг жинс бўйича фарқланишлари ўрганилганда антиагрегант терапия олган аёлларда эркакларга қараганда тромбоцитлар агрегациясининг барча кўрсаткичлари юқори эканлиги аниқланди. Аммо, гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқланишлар аниқланмади ($p>0,05$). Гендер фарқланишлар бўйича, аёлларда АСКга резистентлик эркакларга нисбатан кўпроқ кузатилди, аммо фарқлар статистик ишонарли бўлмади (мос равишда 38% ва 28% $\chi^2=1,06$ $p>0,05$).

Тадқиқот давомида ЮИК билан оғриган беморларда зарарли одат – чекишнинг мавжуд/мавжуд эмаслигига кўра тромбоцитлар агрегациясини баҳоланди. Унга кўра, юрак-қон томир касалликлари хавф омили бўлган чекиш мавжуд ($n=34$) ва чекиш мавжуд бўлмаган ($n=58$) гуруҳларда статистик аҳамиятли ўзгаришлар спонтан тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларида ($1,79\pm 0,1$, $p<0,05$) ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегация кўрсаткичларида ($57,36\pm 3,6$, $p<0,05$) кузатилди (2-жадвал). Аспиринга резистентлик чекиш мавжуд бўлган беморларда чекиш мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ аниқланди, аммо фарқлар статистик ишонарли бўлмади (мос равишда 35,3% ва 31%, $\chi^2=0,18$, $p>0,05$).

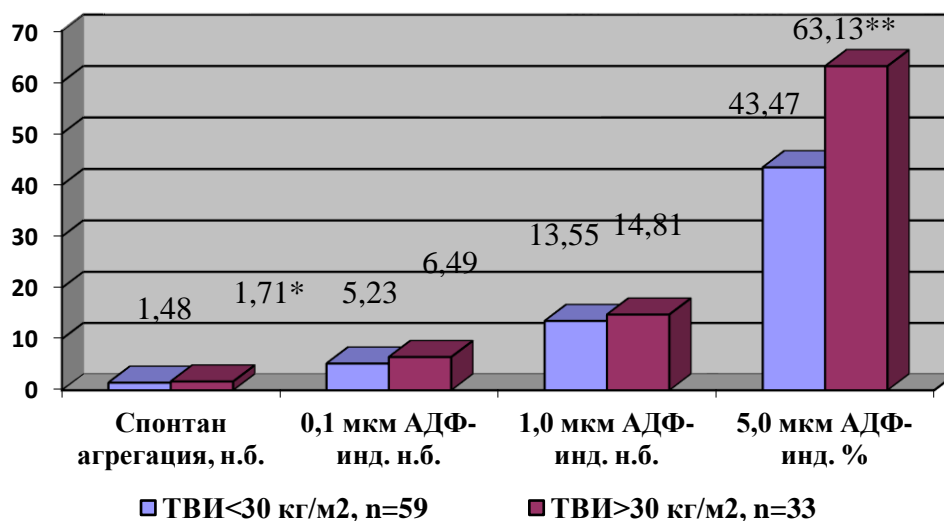
2-жадвал

Чекиш/чекмасликка кўра юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари, $M\pm SD$

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
Чекмайдиганлар, ($n=58$)	$1,43\pm 0,06$	$5,28\pm 0,56$	$13,5\pm 1,16$	$46,52\pm 2,7$
Чекувчилар, ($n=34$)	$1,79\pm 0,1^*$	$6,38\pm 0,8$	$14,87\pm 1,48$	$57,36\pm 3,6^*$

Изоҳ: * – $p<0,05$ фарқлар чекиш мавжуд бўлмаган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

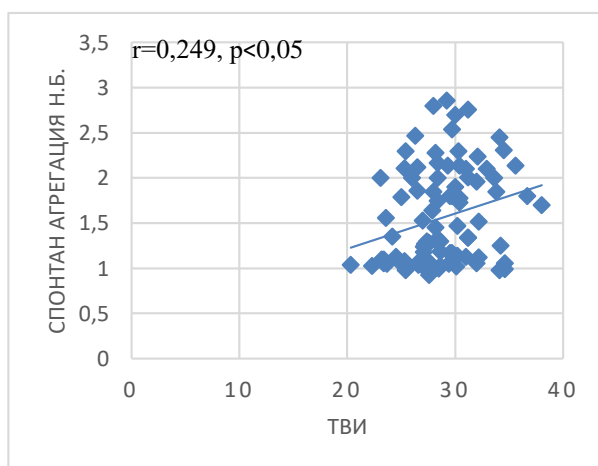
Тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, семизликдан азият чекаётган ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг анча юқори спонтан агрегацияси ва АДФ-индуцирланган агрегация кузатилди (4-расм). Таъкидлаш жоизки, семизликнинг турли даражалари қайд этилган беморларда семизлик аниқланмаган шахсларга нисбатан спонтан агрегация кўрсаткичлари (мос равишда $1,71\pm 0,09$ ва $1,48\pm 0,07$, $p<0,05$) ва АДФ концентрацияси 5,0 мкмоль бўлганда тромбоцитларнинг АДФ-индуцирланган агрегацияси статистик ишончли юқори бўлди (мос равишда $63,13\pm 3,25$ ва $43,47\pm 2,5$, $p<0,05$).



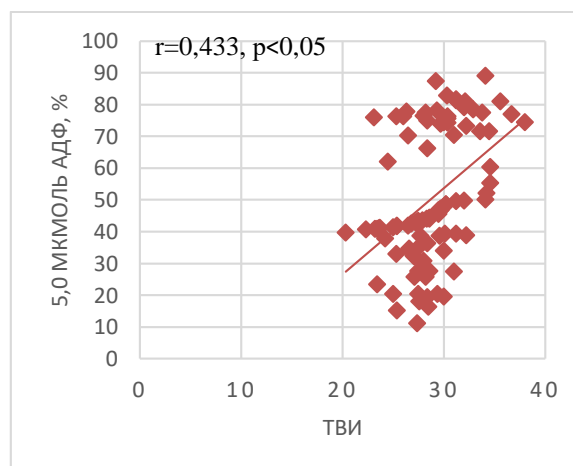
Изох: *– $p < 0,05$, **– $p < 0,01$ фарқлар ТВИ меъёрида бўлган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

4-расм. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда тана вазни индекси бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, $M \pm m$

Ортиқча тана вазни қайд этилган беморлар гуруҳида ўтказилган корреляцион таҳлил спонтан агрегация ва тана вазни индекси ўртасида кучсиз мусбат корреляцион боғлиқликни ($r=0,249$, $p < 0,05$)(5-расм), ҳамда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ва тана вазни индекси ўртасида ўртача кучли мусбат корреляцион боғланиш мавжудлигини кўрсатди ($r=0,433$, $p < 0,05$)(6-расм).



5-расм. Спонтан тромбоцитлар агрегацияси ва тана вазни индекси ўртасидаги корреляцион боғланишлар.



6-расм. 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ва тана вазни индекси ўртасидаги корреляцион боғланишлар.

Шу билан бирга, семизлик мавжуд беморлар гуруҳида аспиринага резистентлик семизлик мавжуд бўлмаган беморлар гуруҳига нисбатан кўпроқ кузатилди (мос равишда 57,6% ва 18,6% $\chi^2=14,6$ $p < 0,01$).

ЮИК билан оғриган беморларда липид алмашинуви бузилиши мавжуд беморлар гуруҳида юқори тромбоцитлар агрегацияси қайд этилди. Зичлиги паст липопротеидлар (ЗПЛП) кўрсаткичи ошган беморларда спонтан

тромбоцитлар агрегацияси ЗПЛП кўрсаткичлари меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли тарзда юқори бўлди (мос равишда $1,76 \pm 0,09$ ва $1,42 \pm 0,06$, $p < 0,01$). Ушбу гуруҳ беморларда индуцирланган тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларидан фақат 5,0 мкМ АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ЗПЛП кўрсаткичлари меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли тарзда юқори бўлди (мос равишда $57,66 \pm 3,03$ ва $45,29 \pm 2,93$, $p < 0,01$) (3-жадвал).

3-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда юқори даражадаги зичлиги паст липопротеид мавжудлиги бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, $M \pm m$

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
ЗПЛП < 3,5 ммоль/л, n=53	$1,42 \pm 0,06$	$5,73 \pm 0,65$	$13,36 \pm 1,25$	$45,29 \pm 2,93$
ЗПЛП > 3,5 ммоль/л, n=39	$1,76 \pm 0,09^*$	$5,62 \pm 0,66$	$14,88 \pm 1,32$	$57,66 \pm 3,03^*$

Изоҳ: *– $p < 0,01$, фарқлар ЗПЛП меъёрида бўлган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

Гиперхолестеринемия мавжуд бўлган беморлар гуруҳида 0,1 мкМ АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси холестерин кўрсаткичи меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан юқори бўлди (мос равишда $14,88 \pm 1,32$ ва $13,36 \pm 1,25$ $p < 0,05$). Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларда 5,0 мкМ АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси холестерин кўрсаткичи меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик ишонарли тарзда юқори бўлди (мос равишда $57,66 \pm 3,073$ ва $45,29 \pm 2,93$, $p < 0,05$) (4-жадвал).

4-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гиперхолестеринемия мавжудлиги бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
Ум. Холестерин < 5,7 ммоль/л, n=74	$1,53 \pm 0,06$	$5,66 \pm 0,54$	$13,44 \pm 1,06$	$48,55 \pm 2,45$
Ум. Холестерин > 5,7 ммоль/л, n=18	$1,68 \pm 0,13$	$5,78 \pm 0,92$	$16,31 \pm 1,56^*$	$58,65 \pm 4,71^*$

Изоҳ: *– $p < 0,05$, фарқлар умумий холестерин меъёрида бўлган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

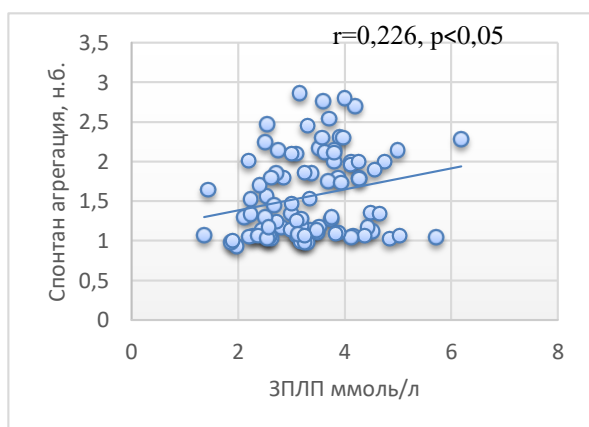
Шу билан бирга, гипертриглицеридемия мавжуд бўлган беморлар гуруҳида фақат спонтан тромбоцитлар агрегацияси триглицерид кўрсаткичи меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан юқори бўлди (мос равишда $1,78 \pm 0,09$ ва $1,53 \pm 0,06$, $p < 0,05$) (5-жадвал).

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гипертриглицеридемия мавжудлиги бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, М±m

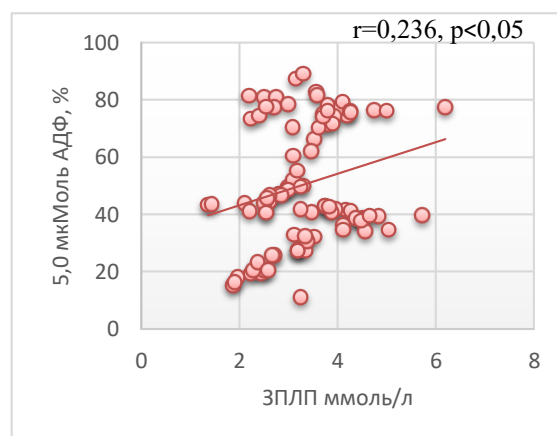
Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
ТГ<2,25 ммоль/л n=81	1,53±0,06	4,46±0,52	14±0,99	49,39±2,37
ТГ>2,25 ммоль/л n=11	1,78±0,09*	5,85±0,63	14,02±2,2	58,87±5,57

Изох: *– $p<0,05$, фарқлар триглицеридлар меъёрида бўлган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

Шунингдек, дислипидемия мавжуд беморларда аспирина резистентлик дислипидемия мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ аниқланди (мос равишда 48,7% ва 20,75%, $\chi^2=7,99$, $p<0,01$). Пирсон бўйича ўтказилган липопротеидлар ва тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ўртасида ўтказилган корреляцион таҳлил натижаларига кўра умумий холестерин ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,304$, $p<0,01$) ҳамда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ўртача кучли мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланди ($r=0,373$, $p<0,01$). Триглицерид ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,275$, $p<0,01$) ҳамда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида кучсиз мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,200$, $p<0,05$). Пирсон бўйича ўтказилган корреляцион таҳлил зичлиги жуда паст липопротеидлар (ЗЖЛП) ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,252$, $p>0,05$) ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқлик борлигини аниқланди. ЗЛП ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида кучсиз ($r=0,226$, $p<0,05$)(7-расм) ҳамда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,236$, $p<0,05$)(8-расм).



7-расм. Зичлиги паст липопротеидлар ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.



8-расм. Зичлиги паст липопротеидлар ва 5,0 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги боғлиқликлар.

Зичлиги юқори липопротеидлар (ЗЮЛП) ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ($r=-0,081$, $p>0,05$), 0,1 мкмоль ($r=-0,030$, $p>0,05$), 1,0 мкмоль ($r=-0,022$, $p>0,05$) ҳамда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ишончли корреляцион боғлиқликлар аниқланмади ($r=-0,182$, $p>0,05$).

Тадқиқотда нормал ва юқори тромбоцитлар агрегацияси кузатилган беморлар гуруҳида яллиғланиш цитокинлари кўрсаткичлари (IL – 1 β , IL – 6) меъёрнинг юқори чегараларидан ошгани ва гуруҳлараро фарқлар аниқланди: аспиринга резистент беморлар гуруҳида аспиринга сезгир беморларга нисбатан статистик ишонарли юқори кўрсаткичлар аниқланди (мос равишда IL – 1 β 9,34 \pm 1,51 ва 5,32 \pm 0,89 пг/мл, IL – 6 12,58 \pm 3,17 ва 8,87 \pm 1,43 пг/мл, $p<0,05$) (6-жадвал).

6-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд аспиринга резистент ва сезгир беморларда яллиғланиш олди цитокинларининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	АСКга резистент беморлар, n=30	АСКга сезгир беморлар, n=62	P
IL – 1 β , пг/мл	9,34 \pm 1,51	5,32 \pm 0,89	<0,01
IL – 6, пг/мл	12,58 \pm 3,17	8,87 \pm 1,43	>0,05

Изоҳ: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ.

Тадқиқотни олиб бориш давомида Пирсон корреляцион таҳлили натижалари бўйича IL – 1 β билан спонтан тромбоцитлар агрегацияси билан кучсиз мусбат корреляцион боғлиқлик ($r=0,185$, $p<0,05$), IL – 1 β билан 0,1 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,009$, $p>0,05$) ва 1,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,020$, $p>0,05$) корреляцион боғлиқликлар аниқланмади (7-жадвал).

7-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси ва цитокинлар кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили

Агрегация параметрлари, бирлик	r	
	IL – 1 β	IL – 6
Спонтан агрегация, нисб.бирл.	0,185*	0,093*
0,1 мкМ АДФ, нисб.бирл.	0,009	0,034
1,0 мкМ АДФ, нисб.бирл.	0,020	0,057
5,0 мкМ АДФ, %	0,287**	0,147*

Изоҳ: r – корреляция коэффиценти, * – аҳамиятлилик кўрсаткичи $p<0,05$ га тенг,

** – аҳамиятлилик кўрсаткичи $p<0,01$ га тенг.

Шунингдек, IL – 1 β билан 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,287$, $p<0,01$) статистик аҳамиятли

кучсиз мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. ПЛ – 6 билан спонтан тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,093$, $p<0,05$) ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,147$, $p<0,05$) статистик аҳамиятли кучсиз мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланди.

ЮИК ва қандли диабет 2 тип мавжуд беморларда қандли диабет 2 типсиз кечган беморларга нисбатан спонтан агрегация ($1,73\pm 0,1$, $p<0,01$) ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси статистик ишонарли ошганлиги аниқланди ($58,25\pm 3,82$, $p<0,01$) (8-жадвал).

8-жадвал

ЮИК ТЗС II-III ФС ва қандли диабет 2 тип мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари солиштирма таҳлили, $M\pm m$

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
Қандли диабет 2 тип мавжуд эмас, n=56	1,46±0,06	5,49±0,56	14,06±1,03	45,56±2,47
Қандли диабет 2 тип мавжуд, n=36	1,73±0,1*	5,98±0,81	14,92±1,71	58,25±3,82*

Изоҳ: * – $p<0,05$, фарқлар қандли диабет мавжуд бўлмаган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

Тадқиқот давомида аспирина резистентликка таъсир қилувчи хавф омилларининг биргаликдаги таъсирини ўрганиш мақсадида кўп қадамли регрессион таҳлил ўтказилди (9-жадвал).

9-жадвал

Кўп қадамли регрессион таҳлил

Хавф омиллари	Стандартлаштирилмаган коэффицентлар		Стандартлаштирилган коэффицентлар	t	P
	B	Стандарт хатолик	β		
Константа	-2,133	0,378		-5,643	<0,001
ТВИ	0,047	0,012	0,336	4,011	<0,001
Умумий холестерин	0,139	0,036	0,324	3,873	<0,001
Қандли диабет	0,304	0,080	0,316	3,776	<0,001
АСК қабул қилиш давомийлиги	0,113	0,048	0,195	2,338	<0,05
ЗПЛП	0,148	0,073	0,183	2,027	<0,05

Изоҳ: Ўзгарувчи: Аспиринга резистентлик, t – коэффицентни стандарт хатоликка нисбати, p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

Таҳлилга қуйидаги хавф омиллари олинди: ёш, жинс, чекиш, ТВИ, умумий холестерин, ЗПЛП, ЗЖПЛП, триглицерид, қандли диабет, гипертония касаллиги ва АСК қабул қилиш давомийлиги.

Таҳлил натижасида ТВИ, умумий холестерин, қандли диабет, аспирин қабул қилиш давомийлиги ва ЗПЛПнинг аспиринга резистентлик ривожланишига биргаликда ишончли таъсир кўрсатиши аниқланди (стандартлаштирилган коэффицент β (бета) мос равишда 0,336, 0,324, 0,316, 0,195, 0,183).

Ўтказилган илмий тадқиқот иши натижаларига асосланиб узоқ муддат давомида АСК қабул қилувчи ЮИК билан оғриган беморларда АСК га резистентлик хавф даражасини аниқлаш учун тадқиқот натижаларини умумлаштириб, қуйида келтирилган усул таклиф этилди (10-жадвал).

10-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда аспиринрезистентлик хавф даражасини аниқлаш

№	Хавф омиллари	Асосий характеристикаси	Баллар
1	Бемор ёши	55 ёшгача эркеклар 60 ёшгача аёллар	1
		55 ёшдан катта эркеклар 60 ёшдан катта аёллар	2
2	Ацетилсалицил кислота қабул қилиш давомийлиги (АСК)	1 йилгача	0
		1 йилдан 5 йилгача	1
		5 йилдан ортиқ	2
3	ТВИ (тана вазни индекси)	$<25 \text{ кг/м}^2$	0
		$25\text{-}30 \text{ кг/м}^2$	1
		$30\text{-}35 \text{ кг/м}^2$	2
		$>35 \text{ кг/м}^2$	3
4	Паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) ммоль/л	$<1,6 \text{ ммоль/л}$	0
		$1,6\text{-}2,5 \text{ ммоль/л}$	1
		$2,5\text{-}3,5 \text{ ммоль/л}$	2
		$>3,5 \text{ ммоль/л}$	3
5	Анамнезда инфарктдан кейинги кардиосклероз (ИККС) мавжудлиги	Бор	0
		Йўқ	1
6	Артериал гипертензия (АГ) мавжудлиги	Бор	0
		Йўқ	1
7	Қандли диабет 2 тип мавжудлиги	Бор	0
		Йўқ	1

Олинган натижалар асосида баллар кўринишида аспиринрезистентлик хавф даражасини баҳоланади.

1-4 балл- аспиринга резистентлик хавфи паст: АСКнинг ўртача терапевтик дозаси (75-100 мг) билан антиагрегант давони давом эттириш; дорига мувофиқликка риоя қилиш; кардиоваскуляр хавф омилларининг олдини олиш (парҳез-кам тўйинган ёғлар, бошоқли маҳсулотлар, сабзавотлар, мевалар, балиққа урғу бериш, 150 дақ/ҳафта ўртача жисмоний фаоллик (30 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки 75 дақ/ҳафта фаол аэробик фаоллик (15 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки уларнинг комбинацияси); йилига 1 марта қонда тромбоцитлар агрегацияси текширувини ўтказиш.

5-9 балл - аспиринга резистентлик хавфи ўртача: АСКнинг ўртача терапевтик дозаси (75-100 мг) билан антиагрегант давони давом эттириш; дорига мувофиқликни ошириш; кардиоваскуляр хавф омиллари таъсирини камайтириш (парҳез-кам тўйинган ёғлар, бошоқли маҳсулотлар, сабзавотлар, мевалар, балиққа урғу бериш, 150 дақ/ҳафта ўртача жисмоний фаоллик (30 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки 75 дақ/ҳафта фаол аэробик фаоллик (15 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки уларнинг комбинацияси); гиперлипидемияда статинлар буюриш, гипергликемияда қонда глюкоза миқдорини камайтирувчи дорилар буюриш, 9 ойда 1 марта қонда тромбоцитлар агрегацияси текширувини ўтказиш.

10-14 балл– аспиринга резистентлик хавфи юқори: аспиринга резистентлик мавжуд бўлганда АСКни бошқа гуруҳдаги антиагрегантга алмаштириш (Клопидогрел, Тикагрелор), ўртача терапевтик дозаси (75-100 мг) билан антиагрегант давони давом эттириш; дорига мувофиқликни ошириш; кардиоваскуляр хавф омиллари таъсирини камайтириш (парҳез-кам тўйинган ёғлар, бошоқли маҳсулотлар, сабзавотлар, мевалар, балиққа урғу бериш, 150 дақ/ҳафта ўртача жисмоний фаоллик (30 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки 75 дақ/ҳафта фаол аэробик фаоллик (15 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки уларнинг комбинацияси); гиперлипидемияда статинлар буюриш, гипергликемияда қонда глюкоза миқдорини камайтирувчи дорилар буюриш, 6 ойда 1 марта қонда тромбоцитлар агрегацияси текширувини ўтказиш.

ХУЛОСАЛАР

1. ЮИК мавжуд АСК қабул қилмаган беморларда спонтан, 0,1, 1,0 ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг яққол кўтарилиши кузатилади. АСК 75-100 мг дозада қабул қилганда ҳам спонтан, ҳам АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг пасайиши намоён бўлди. Шунингдек, бунда аспиринга резистентлик ҳолати 32,6% беморда кузатилди.

2. ЮИК мавжуд беморларда аспирин қабул қилиш давомийлиги ошган сари АСКга резистентлик пайдо бўлиш эҳтимоли ортиб боради ва антиагрегант фаоллик ошиб боради (1 йилгача АСК қабул қилганларда 13,3% гача, 1-5 йилгача АСК қабул қилганларда 29%, 5 йилдан ортиқ муддат АСК қабул қилганларда 54,8% аспиринга резистентлик учради, $p < 0,05$).

3. ЮИК мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацион ҳолатига юрак қон-томир хавф омилларининг баъзилари ўз таъсирини кўратиши аниқланди. 60 ёш ва ундан катта беморларда 60 ёшгача бўлган беморларга нисбатан

тромбоцитлар агрегацияси ишонарли юқори бўлганлиги кузатилди ва уларда 36,7% аспиринага резистентлик аниқланди. Чекиш ҳам спонтан ҳамда 5,0 мкм АДФ-индуцирланган агрегация кўрсаткичларининг ошишига сабаб бўлди ва чекувчиларда 35,3%га кўп резистентлик аниқланди. Шунингдек, семизлик мавжуд беморларда спонтан агрегация ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ошиши кузатилди ва 57,6% аспиринага резистентлик аниқланди. ЮИК ва қандли диабет 2 тип биргаликда келганда ҳам спонтан ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ошганлиги аниқланди.

4. Дислипидемия мавжуд беморларда липид спектр ўзгаришларига қараб кузатилди: гиперхолестеринемияда 1,0 ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси, юқори ЗПЛП мавжуд беморларда спонтан ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси, гипертриглицеридемия мавжуд беморларда эса спонтан тромбоцитлар агрегациясининг ишонарли ошиши кузатилди ($p < 0,05$). Бунда тромбоцитлар гиперагрегацияси ва умумий холестерин (спонтан $r = 0,304$, 5,0 мкм АДФ $r = 0,373$), ЗПЛП (спонтан $r = 0,226$, 5,0 мкм АДФ $r = 0,236$) ва триглицерид (спонтан $r = 0,275$, 5,0 мкм АДФ $r = 0,200$) ($p < 0,05$) билан мусбат корреляцион боғланишлар аниқланди.

5. Қон цитокинлари (Ил-1 β и Ил-6) ва тромбоцитлар агрегацияси ўртасида яққол бўлмаган корреляцион боғланишлар аниқланди. ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси ошиши цитокинлар (Ил – 1 β $p = 0,015$, Ил – 6 $p = 0,045$) фаоллиги ошиши билан бирга кечади ва улар ўзаро (Ил – 1 β ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида $r = 0,209$ Ил – 6 ва 0,5 ммоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида $r = 0,297$) ўртача кучли мусбат корреляцион боғлиқликка эга.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ХОДЖАНОВА ШАХНОЗА ИСКАНДАРОВНА

**ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ И ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ У БОЛЬНЫХ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.2.PhD/Tib869

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Аляви Анис Лютфуллаевич
академик АНРУз, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Шодикулова Гуландом Зикрияевна
доктор медицинских наук, доцент

Туракулов Рустам Исматуллаевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « 5 » января 2022 г. в 15:00 часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № 816). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « 16 » декабря 2021 год.
(Протокол рассылки № 11 от « 16 » декабря 2021 года)



А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Л.Т. Даминова
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - является одной из важных социальных проблем системы здравоохранения и считается одной из ведущих причин смертности и инвалидности среди населения мира. Исследования последних лет подтвердили, что «...нарушения системы гемостаза в патогенезе ИБС и возникновение аспиринорезистентности почти вдвое, повышают риск ишемических событий...»¹. Распространенность аспиринорезистентности колеблется в широких пределах от 4% до 60%. Устойчивость к аспирину наблюдается у 29% пациентов с ишемической болезнью сердца. Наличие аспиринорезистентности приводит к снижению антиагрегантной эффективности при ИБС и раннему развитию тромботических осложнений. Это обуславливает необходимость разработки современных подходов к контролю лечения ИБС, своевременного назначения адекватного плана антиагрегантного лечения, направленных на снижение смертности и инвалидности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В последние годы во всем мире проводятся научные исследования, направленные на профилактику осложнений и повышенного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИБС. Для снижения фатальных и не фатальных осложнений, важно оптимизировать методы раннего выявления изменений в тромбоцитарно-сосудистой системе. По этому общепринятым во всем мире является антиагрегантная терапия и ведущим базисным препаратом является аспирин (АСК). К сожалению, при развитии аспиринорезистентности его эффект становится недостаточным. Поэтому, выявление взаимосвязи между клиническими и биохимическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний а также, провоспалительных цитокинов с тромбоцитарным гемостазом, оценка влияние их на аспиринорезистентность и разработка рекомендации на основе результатов у больных ИБС имеет особое значение в медицине.

В нашей стране проводится комплексная работа, направленная на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, сокращение и предотвращение распространения кардиологических болезней среди населения. Определены такие задачи как, «...Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактики заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации...»². Эти задачи позволят снизить инвалидность и смертность, возникающие в

¹ Serkan Kahraman, Ali Dogan, Murat Ziyrek, et al. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. // North Clin Istanb.- 2018-Vol. 5(4).-P. 323–328.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан" от 7 декабря 2018 года

результате осложнений кардиологических заболеваний различной степени тяжести среди населения, поднятия на новый уровень оказания современных медицинских услуг по диагностике и лечению, совершенствования применения современных технологий оказания качественной медицинской помощи.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № ПП- 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года и Постановлении Президента Республики Узбекистан за № 4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержанию здорового образа жизни и повышению физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основных приоритетных направлений развития науки и техники республики. Данное диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы количество доказательств, подтверждающих высокий риск атеротромбоза, увеличивается у лиц, у которых наблюдается низкая реакция на антитромботические препараты. У этой категории больных наблюдаются случаи сердечно-сосудистых событий - инфаркт миокарда (ИМ), острые нарушения мозгового кровообращения, внезапная смерть (Mason P. J. 2002, Dretzke J., 2015, Sergan K., 2018). В крупных многоцентровых исследованиях, таких как HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators, 2000), PLATO (A Platelet Inhibition and Patient Outcomes, 2010), комбинированный ROC-анализ (combined receiver operator curve, 2013), было установлено, что недостаточное ингибирование функциональной активности тромбоцитов антиагрегантными препаратами является одной из ведущих причин смертности, развития инфаркта миокарда и тромбоза стента.

А также, исследователи доказали, что имеется взаимосвязь между высокими показателями агрегации тромбоцитов и ишемическими событиями (Ch.Hennekens et al., 2004; D.Sibbling, 2010; T.Geisler, 2010; N.J.Breet, 2010; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity, 2010). При исследовании АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов выявлено, что аспирин у 19% больных (P.A.Gum, 2003) с ИБС, а также у 8,3% (M.M.Salama, 2012) здоровых людей, вообще, не действует и причинами аспиринорезистентности связывали с гипертромбоцитозом, изменениями уровня фактора Виллебранта (Y.Wang, 2012), полиморфизмом генов Цог-1, 807T или PI A1/A2 (J.A.Cambria-Keily, 2002), снижением фармакокинетики

АСК (S.Coccheri, 2012), клиническими особенностями (S.B.Larsen, 2015; X.F.Liu, 2013) и молекулярными изменениями (M.K.Freyhofer, 2015).

В нашей стране был проведен ряд исследований, направленных на изучение изменений в системе гемостаза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Под руководством академика Аляви А.Л и учёных в настоящее время продолжают научные исследования по изучению клинко-патогенетических и функционально-метаболических механизмов гемостаза при ИБС, а также по их фармакологической коррекции. Выявлены нарушения за счет увеличения количества тромбоксана в соотношении простаглицлин-тромбоксан, имеющие высокий уровень агрегации тромбоцитов у больных, перенесших инфаркта миокарда (Р.Ю.Каттаханова, 2019). Независимо какая клиническая форма ИБС доказано, что при высоком уровне агрегации тромбоцитов и увеличения степени тяжести ИБС наблюдается увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов (Н.П. Юлдашев, 2019). Изучено, что высокие уровни степени агрегации тромбоцитов при ИБС и артериальной гипертензии, а также риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связаны с нарушением системы NO в тромбоцитах и повышением уровня мочевой кислоты (А.К. Абдуллаев, И.Р.Мавлянов, 2015). Однако состояние резистентности к АСК на фоне антиагрегантной терапии при ИБС со стабильной стенокардией напряжения (ССН) и факторы, влияющие на агрегацию тромбоцитов и резистентность к аспирину в условиях Узбекистана до сих пор не изучалось.

Своевременная лабораторная диагностика аспиринорезистентности, которая в клинической практике основывается на объективных клинко-лабораторных критериях у пациентов, получающих АСК является одной из проблем, которая до конца не решена в современной медицине. При ИБС важно оценить эффективность антиагрегантной терапии путем изучения состояния системы регуляции агрегатного состояния крови и, в первую очередь, тромбоцитарно-сосудистом его звене. Определение аспиринорезистентности и возможных факторов в ее формировании позволят заблаговременно выявить пациентов с высоким риском атеротромбоза и применить своевременно фармакологическую коррекцию, направленную на профилактику осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках № 01070070 программы на тему «Клинко-патогенетические аспекты функционально-метаболических нарушений при заболеваниях сердца и почек» (2019-2022 гг.)

Целью исследования является оценка функционального состояния тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, получавших ацетилсалициловую кислоту в течение короткого и длительного периодов, а

также определение факторов риска влияющих на развития аспиринорезистентности.

Задачи исследования:

определить агрегационную активность тромбоцитов у больных ИБС ССН II-III функциональных классов (ФК) и оценить влияние аспирина на агрегацию тромбоцитов;

определить влияние различных факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет) на функциональную активность тромбоцитов и на аспиринорезистентность при ИБС ССН II-III ФК;

определить корреляционные связи между показателями функциональной активностью тромбоцитов и показателями липидного спектра у больных ИБС ССН II-III ФК;

оценить влияние провоспалительных цитокинов интерлейкин (ИЛ)– 1 β , ИЛ-6 на агрегационную способность тромбоцитов и на аспиринорезистентность у больных ИБС ССН II-III ФК;

провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных ИБС ССН II-III ФК резистентных к аспирину и восприимчивых к аспирину.

Объектом исследования являлись 116 больных ИБС ССН II-III ФК, проходивших лечение в кардиологическом отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации с 2019 по 2020 годам.

Предметом исследования были сыворотки крови пациентов для оценки клинических, биохимических анализов, агрегации тромбоцитов и интерлейкинов, а также, результаты электрокардиографических и эхокардиографических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические методы обследования, анкета приверженности к препарату, клинические и биохимические анализы крови, а также коагулограмма, липидный спектр крови, анализ агрегации тромбоцитов, ИФА крови для выявления титров Ил-1 β и Ил-6, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые при ишемической болезни сердца аспиринорезистентность была определена путем обнаружения изменений параметров спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и кривых агрегации;

было обнаружено, что лечение аспирином длительностью более 5 лет при ишемической болезни сердца коррелируют с повышенной скоростью агрегации тромбоцитов и риском аспиринорезистентности;

в результате прямого комплексного влияния сердечно-сосудистых факторов риска в систему гемостаза, обуславливает наличие взаимосвязи между ожирением, дислипидемией и сопутствующего сахарного диабета с изменениями агрегации тромбоцитов в крови;

установлена корреляционная зависимость между уровнем гиперагрегации тромбоцитов и высокими титрами провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у больных ишемической болезнью сердца с аспиринорезистентностью.

Практические результаты исследования:

разработаны критерии оценки аспиринорезистентности на основе показателей агрегации тромбоцитов при ишемической болезни сердца;

была определена совместное влияние ожирение, гиперлипидемии, сахарного диабета и продолжительности приёма аспирина на тромбоцитарный гемостаз и на развития аспиринорезистентности при ишемической болезни сердца;

была разработана электронная программа для выявления риска аспиринорезистентности с учетом факторов риска у больных ишемической болезнью сердца;

в результате исследования были разработаны практические рекомендации с учетом устранения и профилактики факторов риска при ведении больных с резистентностью к аспирину.

Достоверность результатов исследования основывается на теоретическом подходе и современных методах, используемых в исследовании, методологической правильности проведенного исследования, адекватности количества больных, поддержке современных компьютерных технологий для них, сравнении результатов исследования с международной и местной литературой, выводах, сделанных в ходе исследования. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость результатов исследования объясняется тем фактом, что функциональное состояние тромбоцитов у больных с ишемической болезнью сердца, определяющее агрегатное состояние крови, зависит от многих клинических, анамнестических данных, показателей биохимии крови, включая возраст больных, ожирение и сахарный диабет, а также длительность приёма аспирина, уровнем показателей липидного спектра и цитокинов крови. Эти же показатели имеют отношение к формированию аспиринорезистентности, что было определено в проведенных исследованиях.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные результаты исследований дадут возможность определять аспиринорезистентность и факторы, влияющие на его формирование. Это позволит провести больным ИБС фармакологическую коррекцию системы агрегатного состояния крови, что значительно повысит качество вторичной профилактики.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по определению факторов, влияющих на показатели тромбоцитарного звена системы гемостаза и резистентность к аспирину при ишемической болезни сердца:

разработана методическая рекомендация “Метод диагностики резистентности к аспирину при ишемической болезни сердца”, разработанная на основе результатов, полученных по выявлению резистентности к аспирину при ИБС (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/419 от 24 мая 2021 г.). Данная методическая рекомендация позволила повысить эффективность лечения пациентов за счет своевременной диагностики состояния резистентности к аспирину при применении антиагрегантных препаратов при лечении ИБС в кардиологической и терапевтической практике;

разработана методическая рекомендация "Метод обследования для определения приверженности к аспирину при ишемической болезни сердца", разработанная на основе научных результатов, полученных по определению приверженности антиагрегантной терапии при ИБС (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-р/420 от 24 мая 2021 года). Данная методическая рекомендация позволила снизить осложнения заболевания за счет выявления и устранения факторов, влияющих на агрегационную активность тромбоцитов при ИБС в кардиологической и терапевтической практике;

научные результаты, полученные в области выявления факторов, влияющих на резистентность к аспирину у больных ИБС были внедрены в отделениях кардиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации в городе Ташкенте и в клинике областного многопрофильного медицинского центра города Наваи (Заключение Министерства здравоохранения №08-09/17922 от 19 ноября 2021 года). Применение полученных научных результатов на практике позволило повысить эффективность лечения ИБС, а также снизить частоту острых сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

Апробация результатов исследования: Результаты данного исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях: на 2 международных и 2 на республиканских конференциях.

Объявление результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 4 статьи были изданы в рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций, из которых 3 в республиканских и 1 опубликована в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 103 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным

направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов, приводятся сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Тромбоцитарный гемостаз и распространенность, диагностика и значение резистентности к аспирину в течении ишемической болезни сердца»**, освещен обзор отечественной и зарубежной литературы, проанализирован антитромботический эффект ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, ИБС стабильной стенокардии напряжения, его роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно проанализировано современное состояние проблемы резистентности к аспирину при ишемической болезни сердца, представлены методы оценки функции тромбоцитов и научно обоснованные данные о важности цитокинов, а также выявлены аспекты этой проблемы, которые не нашли своего решения и требующего уточнения.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки тромбоцитарного гемостаза и аспиринорезистентности при ишемической болезни сердца»** представлена подробная информация о материалах и методах, использованных в исследовании.

В исследовании взяты под наблюдение 116 больных старше 18 лет, которые проходили лечение с диагнозом ИБС ССН II-III ФК. Диагноз был поставлен на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований по рекомендациям ассоциации кардиологов Европейского общества.

Больные с ССН были разделены на 4 группы по давности приема АСК. 1 группу составили больные, принимающие аспирин до 1 года, вторую группу составили больные принимающие аспирин от 1 года до 5 лет, в третью группу входили больные принимающие аспирин свыше 5 лет и контрольную группу составили больные, не получавшие аспирин. А также по результатам определения аспиринорезистентности больные были разделены на 2 группы по наличию аспиринорезистентности. Средний возраст больных составил $64,9 \pm 0,9$ года, среди больных было 55,1% (64 пациента) мужчин, 44,8% (52 пациента) женщин.

Все больные получали антиагреганты, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны и статины, что соответствует стандартной терапией ИБС. В качестве антиагреганта была принята доза АСК 75 мг (кардиомагнил).

Уровень соответствия больных к антиагрегантной терапии определялся с использованием опросника Мориска–Грина.

Антропометрические исследования проводились следующим образом:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес, кг}}{\text{рост, м}^2} \cdot 100.$$

Всем больным были проведены следующие лабораторные исследования:

- общий анализ крови с обязательным определением количества тромбоцитов и гематокрита;
- биохимический анализ крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, креатинин);
- липидный спектр крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды);
- коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ТВ, протромбиновый индекс, МНО).

Проверка агрегации тромбоцитов, обогащенного тромбоцитами сыворотки крови методом Борна и О'Брайена проводилась в двухканальном лазерном анализаторе Алат – 2 Биола (БИОЛА НПФ, Россия) с последующим компьютерной обработкой по программе AGGR. В этом устройстве агрегация тромбоцитов проверяется обычным турбодометрическим методом, который регистрирует изменения светопропускания сыворотки, обогащенной тромбоцитами (СОТ). Оценивали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов и использовали 0,1, 1,0 и 5,0 мкмоль растворов аденозиндифосфата (АДФ) в качестве индукторов агрегации тромбоцитов. За норму принимали: для спонтанной агрегации - 1,0–1,5 отн.ед., для индуцированной 0,1 мкмоль АДФ - 1,0–2,0 отн.ед., для индуцированной 1,0 мкмоль АДФ - 1,5–5,5 отн. ед. и для индуцированной 5 мкмоль АДФ - 25–72%. В качестве критерия резистентности использован уровень спонтанной агрегации тромбоцитов >1,5 отн.ед., уровень агрегации тромбоцитов с 5,0 мкмоль АДФ >72 % и наличие фазы высвобождения на кривой агрегации тромбоцитов.

Показатели цитокинов сыворотки крови (ИЛ-1В, ИЛ-6) определяли с помощью трехфазного иммуноферментного анализа. Нормативные показатели: ИЛ-1 β - <5,0 пг/мл, ИЛ-6 - <7,0 пг/мл.

Из инструментальных исследований были выполнены электрокардиография, динамический тест на физическую нагрузку (тредмил-тест) и эхокардиография, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Статистическую обработку результатов исследования проведен с помощью пакета программного обеспечения «SPSS18.0» (SPSS Inc., Chicago, IL). Значение вероятности $p < 0,05$ демонстрировало статистическую достоверность.

В третьей главе диссертации под названием «**Результаты собственного исследования**» описываются результаты исследования агрегация тромбоцитов в зависимости от продолжительности приема АСК у больных ИБС.

92 больные из 116 больных получали антиагрегантную терапию препаратом АСК, а 24 больные (контрольная группа) не получали антиагрегантную терапию. Исследование показало, что все показатели агрегации тромбоцитов были статистически значимо выше у больных, не получавших АСК в контрольной группе, чем у больных 1 и 2 групп,

получавших АСК в основной группе ($p < 0,05$). Также было обнаружено, что показатели агрегации были ниже в 3 группе больных с продолжительностью приема АСК более 5 лет по сравнению с контрольной группой, но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Из данных, представленных в таблице 1, можно видеть, что отмечается различия между группами с различной продолжительности приема аспирина в спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В частности, показатели агрегации 1-й группы были самыми низкими по сравнению со 2-й и 3-ей группами.

Таблица 1

Параметры агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от продолжительности приема аспирина, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	Контрольная группа Больные, не получающие АСК (n=24)	1-группа – До 1 года принимающие АСК (n=30)	2-группа – От 1 до 5 лет принимающие АСК (n=31)	3-группа – свыше 5 лет принимающие АСК (n=31)
Спонтанная агрегация, отн.ед	1,96±0,1	1,44±0,09 P<0,001	1,54±0,1 P<0,01 P1>0,05	1,7±0,09 P>0,05 P1<0,05 P2>0,05
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	8,1±0,98	4,37±0,73 P<0,01	6,06±0,79 P<0,05 P1>0,05	6,58±0,86 P>0,05 P1<0,05 P2>0,05
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	18,97±1,66	10,73±1,33 P<0,001	14,67±1,6 P<0,05 P1>0,05	16,51±1,63 P>0,05 P1<0,01 P2>0,05
5,0 мкМ АДФ, %	61,33±3,71	43,18±3,56 P<0,001	49,72±3,77 P<0,05 P1>0,05	58,44±3,72 P>0,05 P1<0,01 P2>0,05

Примечание: p - по сравнению с показателями контрольной группы,

p1- по сравнению с показателями 1-группы,

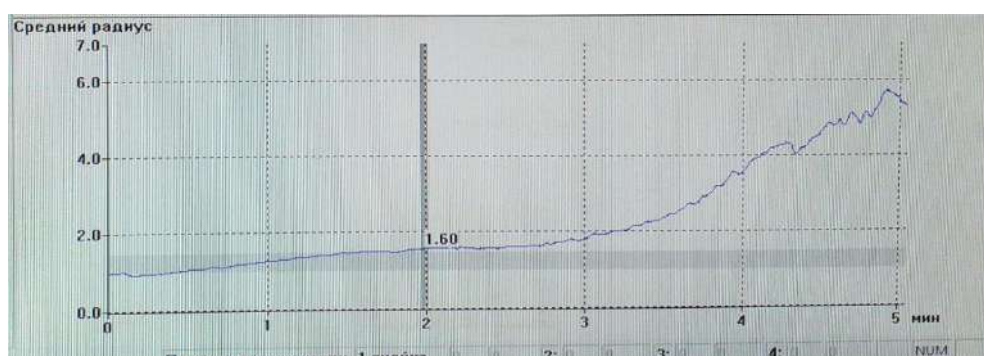
p2- по сравнению с показателями 2-группы.

У больных 3-й группы показатели спонтанной агрегации и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были выше, чем у больных 1-й и 2-й групп и статистически значимые различия наблюдались по сравнению больных 1-й группы (спонтанная агрегация $1,7 \pm 0,09$ $p < 0,05$, 0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация $6,58 \pm 0,86$ $p1 < 0,05$, 1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация $16,51 \pm 1,63$ $p1 < 0,01$, 5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация $58,44 \pm 3,72$ $p1 < 0,01$). Следует отметить, что существенной разницы в агрегации тромбоцитов у больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп не наблюдалось. Таким образом, полученные результаты показали, что с увеличением продолжительности приема аспирина наблюдалось изменение как спонтанной так и

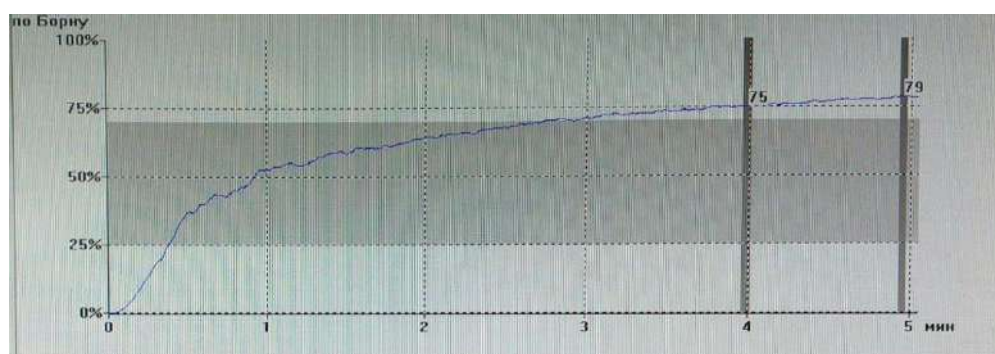
индуцированной АДФ агрегацией тромбоцитов со статистически значимым увеличением ($p < 0,05$).

Доля резистентности к аспирину в основной группе больных составила 32,6 % (30 больных). Из них в третьей группе больных, получавших АСК более 5 лет, было отмечено значительно больше аспиринорезистентных больных, чем во второй группе больных, получавших АСК до 5 лет (соответственно 54,8 % и 29 % $\chi^2=4,24$ $p < 0,05$). Также у больных, получавших АСК до 1 года в первой группе, частота резистентности была меньше, чем у больных третьей группы (13,3% и 54,8% соответственно, $\chi^2=11,63$ $p < 0,05$).

У больных с повышенной агрегацией тромбоцитов изменения агрегации наблюдались чаще при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в концентрации 5,0 мкмоль АДФ. Также было обнаружено, что у больных часто повышение спонтанной и 5,0 мкмоль АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов встречалось вместе (рис. 1 и 2).



**Рисунок 1. Спонтанная агрегация тромбоцитов:
R-амплитуда кривизны 1,6 отн..ед.,
кривизна светопроводности составляет 15%.**



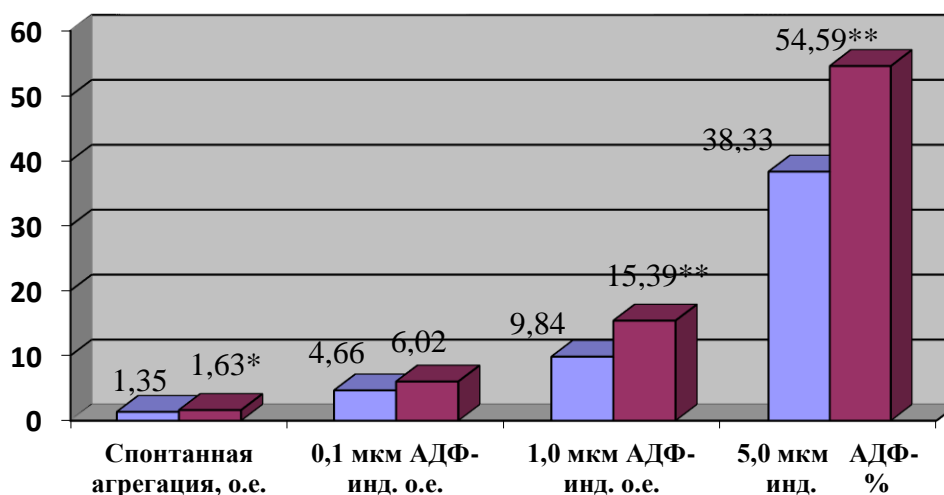
**Рисунок 2. Агрегация тромбоцитов, индуцированная 5,0 АДФ:
амплитуда кривизны светопроводности составила 79%, что связано с добавлением
фазы высвобождения с фазой индуцированной агрегации.**

Таким образом, основываясь на результатах проведенных исследований, можно сказать, что при длительном приеме АСК (более 5 лет) наблюдается увеличения агрегационной способности тромбоцитов как в спонтанной, так и в АДФ-индуцированной форме ($p < 0,05$).

В четвертой главе «Влияние кардиоваскулярных факторов и провоспалительных цитокинов на функциональную активность тромбоцитов при ишемической болезни сердца», подробно рассматривается связи агрегации тромбоцитов с возрастом, с полом, курением, избыточной массе тела, показателями липидного спектра, сахарном диабетом 2 типа и гипертонической болезнью, а также провоспалительными цитокинами- Ил-1 β , ИЛ-6 и корреляционные связи их взаимодействий.

Чтобы оценить влияние возраста больных на агрегацию тромбоцитов, больные с ИБС были разделены на две группы: больные молодого и среднего возраста: до 60 лет (n = 23); больные пожилого возраста: 60 лет и старше (n = 69).

В процессе проведения данного исследования было установлено, что с увеличением возраста функциональная активность тромбоцитов также повышалась в группе больных, принимавших препарат АСК.



■ Больные молодого и среднего возраста, n=23 ■ Больные пожилого возраста, n=69

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов больных молодого и среднего возраста

Рисунок 3. Сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца по возрасту

Как показано на рисунке 3 в группе больных пожилого возраста по сравнению с больными молодого и среднего возраста было установлено, высокие показатели спонтанной агрегации (соответственно $1,63 \pm 0,07$ и $1,35 \pm 0,09$, $p < 0,05$), индуцированной агрегации тромбоцитов при использовании АДФ в концентрации 1,0 мкмоль (соответственно $15,39 \pm 1,04$ и $9,84 \pm 1,61$, $p < 0,01$) и 5,0 мкмоль (соответственно $54,59 \pm 2,37$ и $38,33 \pm 4,4$, $p < 0,01$) результат был статистически значимым. При этом, в группе больных пожилого возраста частота встречаемости аспиринорезистентности наблюдалась больше чем в группе больных молодого и среднего возраста (соответственно 36,7% и 17,4% $\chi^2 = 3,25$ $p < 0,05$). Корреляционный анализ, проведенный между показателями агрегации тромбоцитов и возрастом

больных показал, что существует достоверные корреляционные взаимосвязи между спонтанной агрегацией ($r=0,157$, $p<0,05$) и 5,0 мкмоль АДФ индуцированной агрегацией тромбоцитов и индексом массы тела ($r=0,298$, $p<0,05$)

При изучении гендерных различий агрегации тромбоцитов у больных ИБС ССН II-III ФК, установлено, что высокая агрегация тромбоцитов приходилась большинство на женщин по сравнению с мужчинами. Однако, статистически значимые различия между группами не наблюдалась ($p>0,05$). По гендерным различиям аспиринорезистентность у женщин наблюдалась чаще, чем у мужчин, но различия не были статистически достоверными (соответственно 38% и 28% $\chi^2=1,06$ $p>0,05$)

В ходе исследования проведен оценка агрегации тромбоцитов в зависимости от наличия/отсутствия вредной привычки – курения у больных ИБС. При этом, в группах, курящих ($n=34$) и некурящих ($n=58$), наблюдалось статистически значимых изменений в показателях спонтанной ($1,79\pm 0,1$, $p<0,05$) и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. ($57,36\pm 3,6$, $p<0,05$) (таблица 2). Аспиринорезистентность была более выражена у больных с курением, чем у больных без курения, но различия не были статистически достоверными (соответственно 35,3% и 31%, $\chi^2=0,18$, $p>0,05$).

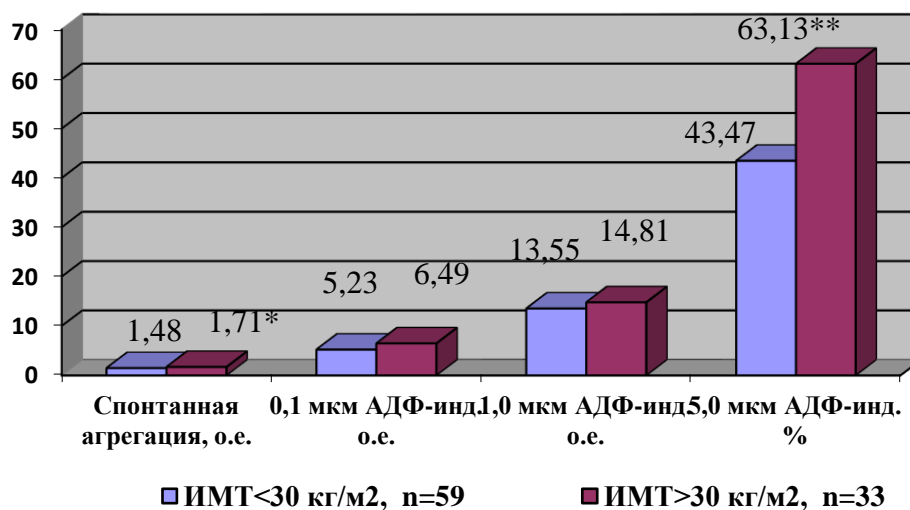
Таблица 2

Показатели агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия курения, $M\pm SD$

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная агрегация, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
Некурящие, (n=58)	1,43±0,06	5,28±0,56	13,5±1,16	46,52±2,7
Курящие, (n=34)	1,79±0,1*	6,38±0,8	14,87±1,48	57,36±3,6*

Примечание: * - $p<0,05$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов некурящих больных

Полученные результаты показали, что у больных ИБС ССН II-III ФК, страдающих ожирением, наблюдалась значительно более высокая спонтанная агрегация тромбоцитов и АДФ-индуцированная агрегация (рисунок 4). Стоит отметить, что показатели спонтанной агрегации (соответственно $1,71\pm 0,09$ и $1,48\pm 0,07$, $p<0,05$) и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов была статистически достоверно высокой, у больных с ожирением по сравнению с лицами без выявленного ожирения (соответственно $63,13\pm 3,25$ и $43,47\pm 2,5$, $p<0,05$).



Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов с нормальным ИМТ

Рисунок 4. Сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца по индексу массы тела, $M \pm m$

Корреляционный анализ, проведенный в группе больных с избыточной массой тела показал, что существует достоверно слабо положительная корреляция между спонтанной агрегацией и индексом массы тела ($r=0,249$, $p < 0,05$) (рис.5), а также средняя положительная корреляция с 5,0 мкмоль АДФ индуцированной агрегацией тромбоцитов и индексом массы тела ($r=0,433$, $p < 0,05$) (рис. 6).

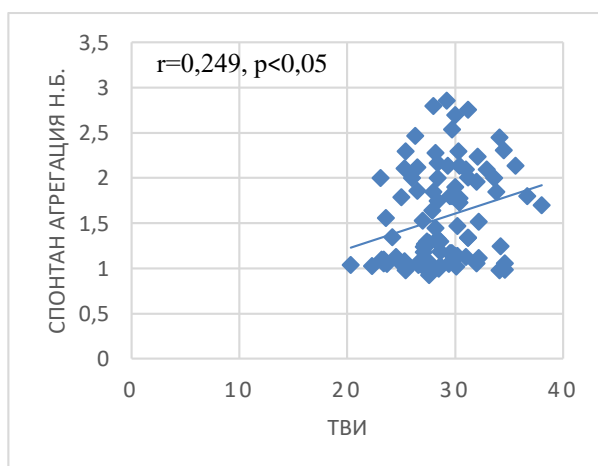


Рисунок 5. Корреляционные связи между спонтанной агрегацией тромбоцитов и индексом массы тела

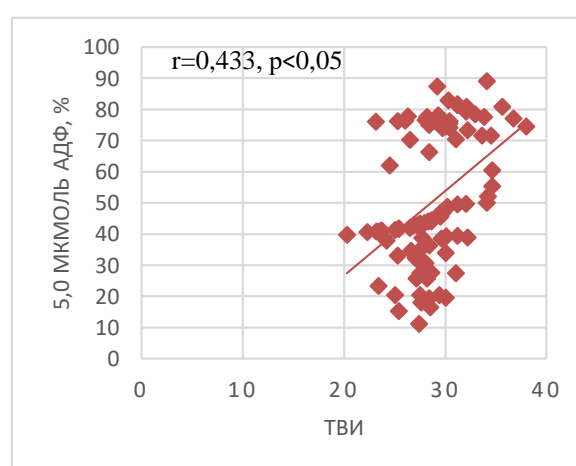


Рисунок 6. Корреляционные связи между 5,0 мкмоль АДФ индуцированной агрегацией и индексом массы тела

При этом, у пациентов с ожирением частота встречаемости аспиринорезистентности наблюдалась больше, чем у больных без ожирение (соответственно 57,6% и 18,6% $\chi^2=14,6$ $p < 0,01$).

При исследовании агрегации тромбоцитов у пациентов ИБС агрегации тромбоцитов была выше у больных с нарушениями липидного обмена. В группе больных с высокими показателями липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) спонтанная (соответственно $1,76 \pm 0,09$ и $1,42 \pm 0,06$, $p < 0,01$) и 5,0 мкм

АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов (соответственно $57,66 \pm 3,03$ и $45,29 \pm 2,93$, $p < 0,01$) была статистически высокой по сравнению больными с нормальными показателями ЛПНП (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца по наличию повышенного липопротеидов низкой плотности, $M \pm m$

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная агрегация, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
ЛПНП < 3,5 ммоль/л, n=53	$1,42 \pm 0,06$	$5,73 \pm 0,65$	$13,36 \pm 1,25$	$45,29 \pm 2,93$
ЛПНП > 3,5 ммоль/л, n=39	$1,76 \pm 0,09^*$	$5,62 \pm 0,66$	$14,88 \pm 1,32$	$57,66 \pm 3,03^*$

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов больных с нормальными показателями ЛПНП

В группе больных с гиперхолестеринемией 1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (соответственно $14,88 \pm 1,32$ и $13,36 \pm 1,25$ $p < 0,05$) и 5,0 мкМ АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов была статистически высокой по сравнению больными с нормальным уровнем холестерина (соответственно $57,66 \pm 3,073$ и $45,29 \pm 2,93$, $p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца по наличию гиперхолестеринемии, $M \pm m$

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная агрегация, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
ОХ < 5,7 ммоль/л n=74	$1,53 \pm 0,06$	$5,66 \pm 0,54$	$13,44 \pm 1,06$	$48,55 \pm 2,45$
ОХ > 5,7 ммоль/л n=18	$1,68 \pm 0,13$	$5,78 \pm 0,92$	$16,31 \pm 1,56^*$	$58,65 \pm 4,71^*$

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов больных с нормальным уровнем холестерина

А также, в группе больных с гипертриглицеридемией спонтанная агрегация тромбоцитов была статистически высокой по сравнению больными с нормальным уровнем триглицерида (соответственно $1,78 \pm 0,09$ и $1,53 \pm 0,06$, $p < 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца по наличию гипертриглицеридемии

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная агрегация, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
ТГ < 2,25 ммоль/л n=81	$1,53 \pm 0,06$	$4,46 \pm 0,52$	$14 \pm 0,99$	$49,39 \pm 2,37$
ТГ > 2,25 ммоль/л n=11	$1,78 \pm 0,09^*$	$5,85 \pm 0,63$	$14,02 \pm 2,2$	$58,87 \pm 5,57$

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов с нормальным уровнем триглицерида

При этом, у больных с дислипидемией частота аспиринорезистентности наблюдалась больше чем у больных без дислипидемией (соответственно 48,7% и 20,75%, $\chi^2=7,99$, $p<0,01$). Согласно результатам корреляционного анализа, проведенного по Пирсону, была определена положительная корреляция средней силы между общим холестерином и спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r=0,304$, $p<0,01$) и 5,0 мкмоль АДФ, индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r=0,373$, $p<0,01$). Была определена слабая положительная корреляция между триглицеридами и спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r=0,275$, $p<0,01$) и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r=0,200$, $p<0,05$). Корреляционный анализ, проведенный по Пирсону, выявил слабо положительную достоверную корреляционную связь между ЛПОНП и спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r=0,252$, $p>0,05$). Была обнаружена слабая корреляция между ЛПНП и спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r=0,226$, $p<0,05$)(рис.7) и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r=0,236$, $p<0,05$)(рис.8).

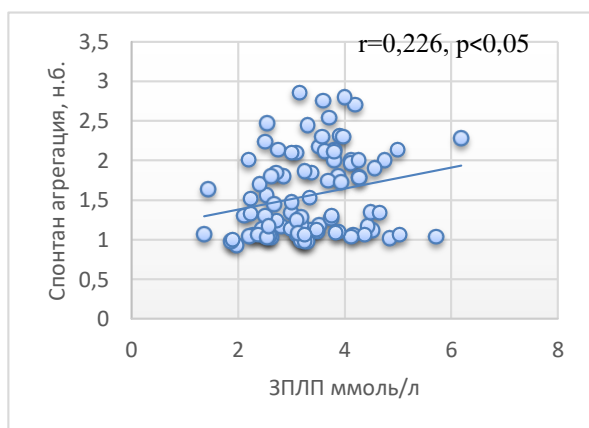


Рисунок 7. Корреляционная связь между липопротеидами низкой плотности и спонтанной агрегацией тромбоцитов

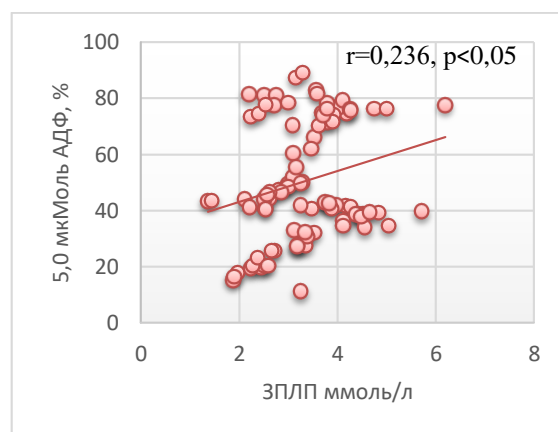


Рисунок 8. Корреляционная связь между липопротеидами низкой плотности и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов

Не установлена достоверная корреляционная связь между ЛПВП и спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r=-0,081$, $p>0,05$), 0,1 мкмоль ($r=-0,030$, $p>0,05$), 1,0 мкмоль ($r=-0,022$, $p>0,05$) и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r=-0,182$, $p>0,05$).

Таблица 6

Показатели провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца с и без аспиринорезистентностью

Показатели	Больные с аспиринорезистентностью, n=30	Больные с аспириночувствительностью, n=62	P
IL – 1 β , пг/мл	9,34 \pm 1,51	5,32 \pm 0,89	<0,01
IL – 6, пг/мл	12,58 \pm 3,17	8,87 \pm 1,43	>0,05

Примечание: p-разница между сравниваемыми группами

Также на фоне приема АСК были изучены показатели провоспалительных цитокинов в нормальных и высоких случаях агрегации тромбоцитов у больных ИБС. Как показано в таблице 6 при исследовании показателей цитокинов (IL – 1 β , IL – 6) они превышали верхние границы нормы и были определены достоверные различия в группе больных, у которых наблюдалась аспиринорезистентность и аспириночувствительность (IL – 1 β 9,34 \pm 1,51 ва 5,32 \pm 0,89 пг/мл, IL– 6 12,58 \pm 3,17 ва 8,87 \pm 1,43 пг/мл, p<0,05).

В ходе проведения исследования по Пирсону определено статистически значимые прямые корреляционные связи со слабой силой между IL – 1 β и спонтанной агрегацией тромбоцитов (r=0,185, p<0,05), а между IL – 1 β и 0,1 мкмоль АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов (r=0,009, p>0,05) и 1,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов (r=0,020, p>0,05) не наблюдались корреляционные связи (таблица 7).

Таблица 7

Корреляционный анализ показателей агрегации тромбоцитов и цитокинов у больных ишемической болезнью сердца

Параметры агрегации, ед.	r	
	IL – 1 β	IL – 6
Спонтанная агрегация, отн.ед	0,185*	0,093*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	0,009	0,034
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	0,020	0,057
5,0 мкМ АДФ, %	0,287**	0,147*

Примечание: r – коэффициент корреляции, * - различие статистически значимо (p<0,05).

** - различие статистически значимо (p=0,01).

А также, определены прямые положительные корреляционные связи со слабой силой между IL – 1 β и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов (r=0,287, p<0,01). Статистически значимая положительная корреляция установлено между IL – 6 и спонтанной агрегацией тромбоцитов (r=0,093, p<0,05) и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов (r=0,147, p<0,05).

У больных ИБС в сочетании со сахарным диабетом 2 типа спонтанная агрегация (1,73 \pm 0,1, p<0,01), и 5,0 мкмол АДФ индуцированная агрегационная активность тромбоцитов была статистически достоверно выше (58,25 \pm 3,82, p<0,01), чем в группе без наличия сахарного диабета (таблица 8).

Таблица 8

Сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у больных ИБС ССН II-III ФК по наличию сахарного диабета 2 типа, $M \pm m$

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная агрегация, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
Без наличия сахарного диабета 2 типа, n=56	1,46±0,06	5,49±0,56	14,06±1,03	45,56±2,47
С наличием сахарного диабета 2 типа, n=36	1,73±0,1*	5,98±0,81	14,92±1,71	58,25±3,82*

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверные различия по сравнению с агрегацией тромбоцитов у больных без сахарного диабета

В ходе исследования был проведен многоступенчатый регрессионный анализ с целью изучения комбинированного воздействия факторов риска, влияющих на резистентность к аспирину (таблица 9).

Таблица 9

Многоступенчатый регрессионный анализ

Факторы риска	Не стандартные коэффициенты		Стандартные коэффициенты	t	P
	B	Стандарт ошибок	β		
Константа	-2,133	0,378		-5,643	<0,001
ИМТ	0,047	0,012	0,336	4,011	<0,001
Общий холестерин	0,139	0,036	0,324	3,873	<0,001
Сахарный диабет	0,304	0,080	0,316	3,776	<0,001
Длительность приёма АСК	0,113	0,048	0,195	2,338	<0,05
ЛПНП	0,148	0,073	0,183	2,027	<0,05

Примечание: Переменная: Аспиринорезистентность, t - отношение коэффициента к стандартной ошибке, p-разница между сравниваемыми группами

Анализ включал следующие факторы риска: возраст, пол, курение, ИМТ, общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и длительность приёма АСК.

В результате анализа было установлено, что ИМТ, общий холестерин, сахарный диабет, продолжительность приема аспирина и ЛПНП оказывают совместное достоверное влияние на развитие резистентности к аспирину (стандартизированный коэффициент β (бета) соответственно 0,336, 0,324, 0,316, 0,195, 0,183).

На основании результатов проведенной научно-исследовательской работы был предложен следующий метод обобщения результатов исследования для определения степени риска резистентности к АСК у больных ИБС с длительным приемом АСК (таблица 10).

Таблица 10

Определение уровня риска аспиринорезистентности у больных с ишемической болезнью сердца

<i>№</i>	<i>Факторы риска</i>	<i>Основные характеристики</i>	<i>Баллы</i>
1	Возраст больного	До 55 лет мужчины До 60 лет женщины	1
		Старше 55 лет мужчины Старше 60 лет женщины	2
2	Длительность применения ацетилсалициловой кислоты (АСК)	До 1 года	0
		От 1 го до 5 лет	1
		Больше 5 лет	2
3	ИМТ (индекс массы тела)	<25 кг/м ²	0
		25-30 кг/м ²	1
		30-35 кг/м ²	2
		>35кг/м ²	3
4	Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) ммоль/л	<1,6 ммоль/л	0
		1,6-2,5 ммоль/л	1
		2,5-3,5 ммоль/л	2
		>3,5 ммоль/л	3
5	Наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) в анамнезе	Да	0
		Нет	1
6	Наличие артериальной гипертензии (АГ)	Да	0
		Нет	1
7	Наличие сахарного диабета (СД) 2 типа	Да	0
		Нет	1

На основании полученных результатов оценивается уровень риска приема аспирина в виде баллов.

1-4 баллов - *низкий риск аспиринорезистентности*: необходимо продолжить антиагрегантное лечение с АСК средне-терапевтических дозировках (75-100мг), соблюдать приверженность к препарату, профилактика кардиоваскулярных факторов риска (диета-низкое потребление малонасыщенных жиров, акцент на цельнозерновых, овощах, фруктах, рыбе; минимум 150 мин/нед. умеренной физической активности (30 минут 5 дней/нед.) или 75 мин/нед. активной аэробной нагрузки (15 минут 5 дней/нед.) либо их комбинация), исследования агрегации тромбоцитов крови проводить 1 раз в год.

5-9 баллов - *средний риск аспиринорезистентности*: необходимо продолжить антиагрегантное лечение с АСК средне-терапевтических дозировках (75-100мг), увеличить приверженность к препарату, уменьшить

влияния кардиоваскулярных факторов риска (диета-низкое потребление малонасыщенных жиров, акцент на цельнозерновых, овощах, фруктах, рыбе; минимум 150 мин/нед. умеренной физической активности (30 минут 5 дней/нед.) или 75 мин/нед. активной аэробной нагрузки (15 минут 5 дней/нед.) либо их комбинация; назначение статинов при гиперлипидемии, назначение сахароснижающих препаратов при гипергликемии), исследования агрегации тромбоцитов крови проводить 1 раз в 9 месяц.

10-14 баллов – *высокий риск аспиринорезистентности*: при выявлении резистентности к АСК необходимо сменить АСК на антиагрегант другой группы (Клопидогрел или Тикагрелор), продолжить антиагрегантное лечение средне-терапевтических дозировках (75-100мг), контроль над приверженностью к препарату, уменьшить влияния кардиоваскулярных факторов риска (диета-низкое потребление малонасыщенных жиров, акцент на цельнозерновых, овощах, фруктах, рыбе; минимум 150 мин/нед. умеренной физической активности (30 минут 5 дней/нед.) или 75 мин/нед. активной аэробной нагрузки (15 минут 5 дней/нед.) либо их комбинация; назначение статинов при гиперлипидемии, назначение сахароснижающих препаратов при гипергликемии), исследования агрегации тромбоцитов крови проводить 1 раз в 6 месяц.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС не принимающих АСК наблюдается значительное повышение уровня спонтанной, 0,1, 1,0 и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При приёме аспирина в дозе 75-100 мг отмечается значительное подавление как спонтанной, как и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При этом, у 32,6% больных ИБС принимающих АСК наблюдалась аспиринорезистентность.

2. С увеличением стажа приёма аспирина у больных ИБС резистентность к нему увеличивается и, соответственно, антиагрегантная активность повышается (частота встречаемости аспиринорезистентности у больных до 1 года принимающие АСК составил 13,3%, у больных от 1 го до 5 лет принимающие АСК составил 29% и у больных более 5 лет принимающие АСК составил 54,8%, $p < 0,05$).

3. Отмечается влияние некоторых факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС на агрегационную способность тромбоцитов. У больных в возрасте 60 лет и старше наблюдалась увеличение спонтанной и 5,0 мкм индуцированной агрегации тромбоцитов при сравнении с группой больных до 60 лет, причем на 36,7% больше встречалось аспиринорезистентность. Табакокурения вызывало повышение уровня спонтанной и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, у курильщиков на 35,3% случаев больше встречалось аспиринорезистентность. При наличии ожирения наблюдалось повышение спонтанной агрегации и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и аспиринорезистентность наблюдалась 57,6 % случаев. У больных ИБС в сочетании со СД II типа

наблюдалось увеличение спонтанной и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

4. У больных с дислипидемией, в зависимости от изменения спектра, наблюдалось: при гиперхолестеринемии достоверные повышения 1,0 и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; при увеличении уровня ЛПНП повышение спонтанной и 5,0 мкм АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и при гипертриглицеридемии достоверные повышения наблюдались в спонтанной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$). Показатели гиперагрегации тромбоцитов имеют положительную корреляцию с атерогенными липопротеидами – общим холестерином (спонтанная $r=0,304$, 5,0 мкм АДФ $r=0,373$), ЛПНП (спонтанная $r=0,226$, 5,0 мкм АДФ $r=0,236$) и триглицеридами (спонтанная $r=0,275$, 5,0 мкм АДФ $r=0,200$) ($p < 0,05$)

5. Определены корреляционные связи между цитокинами крови (Ил-1 β и Ил-6) и показателями агрегации тромбоцитов. У больных ИБС с повышенной агрегацией тромбоцитов наблюдалось повышение активности цитокинов (Ил-1 β $p < 0,01$, Ил-6 $p < 0,05$) и они имеют положительную корреляционную связь средней силой (между Ил-1 β и спонтанной агрегации $r=0,209$, между Ил-6 и 0,5 мкм АДФ индуцированной агрегации $r=0,297$).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KHODJANOVA SHAKHNOZA ISKANDAROVNA

**PLATELET HEMOSTASIS AND FACTORS AFFECTING ASPIRIN
RESISTANCE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

14.00.05 – Internal disease

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.2.PhD/Tib869

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" informationeducational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Alyavi Anis Lutfullayevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

Official opponents: **Shodikulova Gulandom Zikriyevna**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Turakulov Rustam Ismatullaevich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on « 5 » January 2022 y., at 15:00 at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 816), (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « 16 » December 2021 year.
(mailing report №. 19 on « 16 » December 2021 year).



A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

L.T. Daminova
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study was to assess the functional state of platelets in patients with ischemic heart disease (IHD) with stable angina pectoris (SAP) of functional classes II-III (FC), treated with acetylsalicylic acid for short and long periods, as well as to determine risk factors affecting the development of aspirin resistance.

The object of the study was 116 patients of the ischemic heart disease with stable angina pectoris of functional classes II-III FC who received treatment in the cardiology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation from 2019 to 2020.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, aspirin resistance was detected with an assessment of the functional activity of platelets in IHD with SAP.

it was found that the development of aspirin resistance is directly related to the duration of treatment with aspirin;

the importance of obesity, hyperlipidemia, diabetes mellitus as risk factors for aspirin resistance in patients with ischemic heart disease is proved;

a correlation was found between the level of platelets hyperaggregation and the high titer of proinflammatory cytokines IL-1 and IL-6 in patients with ischemic heart disease with aspirin resistance.

Implementation of the results of the research. Based on the results obtained for the determination of factors in ischemic heart disease, which affects the state of thrombotic hemostasis and aspirin resistance:

Developed a methodical recommendation "Method for diagnosing aspirin resistance in coronary heart disease" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 419 of May 24, 2021). This methodical recommendation made it possible to increase the effectiveness of treatment of patients by making a diagnosis in cardiological and therapeutic practice, taking into account the state of aspirin resistance when using antiplatelet drugs in the treatment of ischemic heart disease;

Developed a methodical recommendation "Examination method for determining compliance with aspirin in ischemic heart disease" was approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 420 of May 24, 2021). This methodical recommendation made it possible to reduce the complications of the disease due to the early detection and correction of factors, which in practice in cardiology and therapy affects the effectiveness of antiplatelet therapy in ischemic heart disease;

The scientific results obtained in the field of identifying of factors affecting resistance to platelet hemostasis and aspirin in patients with ischemic heart disease were applied in healthcare practice, including in the practice of the cardiology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation in the city of Tashkent and the clinic of the regional multidisciplinary medical center of Navoi (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-09/17922 of November 19, 2021). The application of the obtained scientific results to practice

has made it possible to increase the effectiveness of treatment in ischemic heart disease, as well as to reduce the incidence of acute complications and mortality from the cardiovascular system.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, four main chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation work is 103 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ходжанова Ш.И. Комплаентность длительного применения ацетилсалициловой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. Тошкент - 2018.-№2. С.85-91 (14.00.00; №7).

2. Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда аспирина резистентлик муаммосига замонавий ёндашув // Биология ва тиббиёт муаммолари журнали. Тошкент. 2021, №2 (127), С.242-245 (14.00.00; №19).

3. Ходжанова Ш.И. Yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlarda atsetilsalitsil kislotaning antiagregant va yallig'lanishga qarshi xususiyatlari // Биомедицина ва амалиёт журнали. Тошкент. 2021.- 6 сон, №1, С.167-174 (14.00.00; №24).

4. Khodjanova SH.I., Alyavi A.L., Clinical and Laboratory Features of Coronary Heart Disease in Patients with Aspirin Resistance // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2021,-№11(3).-P.170-174 DOI: 10.5923/j.ajmms.20211103.02 (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

5. Alyavi A.L., Khodjanova Sh.I., Uzokov J.K. Kadirova Sh.A. Aspirin resistance in patients with chronic coronary syndrome // Indian journal of forensic medicine and toxicology. - 2021.- Vol.15, No. 3. - P.1843-1846 DOI:10.37506/ijfmt.v15i3.15583. Impact Factor: SJIF=0.25

6. Khodjanova Sh.I., Alyavi A.L. The current state of the problem of aspirin resistance in ischemic heart disease // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science. India.- 2019.- Vol. 1.- Issue 1.- P. 20-24. Impact Factor: SJIF=0.286.

7. Alyavi A.L., Khodjanova SH.I., Kadirova SH.A. Role of the acetylsalicylic acid in the treatment of coronary artery disease // Biomedical Research. India. 2020.- 31 (4).- P. 82-85. Impact Factor: SJIF=0.308.

8. Ходжанова Ш.И. Диагностическое значение определения агрегационной активности тромбоцитов при аспиринорезистентности у больных с ишемической болезнью сердца // Re-health journal Научно-практический журнал. Андижан. - 2020, №.4. - С. 209-213.

9. Khodjanova Sh.I. Prevalence and Features of Aspirin Resistance in Patients with Coronary Artery Disease // Cross Current International Journal of Medical and Biosciences. Kenya, April, 2020.-Vol.-2 - Issue-4 - P. 40-50.

10. Ходжанова Ш.И., Утемуратов Б.Б., Кадырова Ш.А. Агрегация тромбоцитов и факторы, влияющие на резистентность к аспирину у больных ишемической болезнью сердца Scientific Collection «InterConf», (36):

Proceedings of the 7th international scientific and practical conference challenges in science of nowadays Washington, USA.-2020.- №3(36).-P. 1184-1193.

11. Ходжанова Ш.И. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с ишемической болезнью сердца // Терапевтический вестник №1, X Конгресс Ассоциации кардиологов и V Съезд терапевтов Республики Казахстан, IX Конгресс Ассоциации кардиологов Тюркского мира, посвященные 40-летию Алма-Атинской декларации ВОЗ по ПМСП.- Алматы.-2018. - С.168

12. Khodjanova Sh.I. Adherence to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease // X Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень. -2019. -С.229-230

13. Ходжанова Ш.И. Приверженность к приему ацетилсалициловой кислоты у больных ишемической болезни сердца // Терапевтический вестник Узбекистана.- №2.- 2019.- С.45-46

14. Khodjanova Sh.I. ADP-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease // Materials of the XV international scientific and practical conference Conduct of modern science - England.- 2019.- Vol. 13.- P. 103.

15. Khodjanova Sh.I., Kadirova Sh.A., Nurmuhamedova D.E. The role of age as a risk factor for coronary heart disease // Сборник научных трудов материалы II Научно-практической видеоконференции студентов- медиков и молодых ученых с международным участием инновации в медицине.- Андижан.- 2019.- С.160

16. Ходжанова Ш.И., Утемуратов Б.Б. Значение агрегационной активности тромбоцитов у больных с ишемической болезнью сердца при аспиринорезистентности // Вестник ТМА Специальный выпуск.- 2020.- №2. С. 123-124

17. Ходжанова Ш.И. Диагностическое значение определения агрегационной активности тромбоцитов при аспиринорезистентности у больных с ишемической болезнью сердца // Материалы Республиканской 16-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему "Научно практические исследования в Узбекистане".- Ташкент.- 2020.-часть-18.-С. 169-170

18. Ходжанова Ш.И. Аспиринорезистентность у больных с ишемической болезнью сердца // “Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш мавзусидаги Республика илмий - амалий анжумани материаллари.- Андижон - 2020.- С. 295

19. Ходжанова Ш.И. Определение аспиринорезистентности у больных с хроническим коронарным синдромом // Сборник тезисов Всероссийский терапевтический Конгресс с международным участием Боткинские чтения.- Санкт-Петербург.- 2020.- С. 295-296

20. Ходжанова Ш.И. Резистентность к аспирину у больных с хроническим коронарным синдромом // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца». - Санкт-Петербург.-2021.- С.368

21. Ходжанова Ш. И. Yurak ishemik kasalligida aspiringa rezistentlik holatiga ta'sir etuvchi omillar // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований (Специальный выпуск) "Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования материалы 75-ой Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных.- Самарканд.-2021.- № 1.- С.368-369

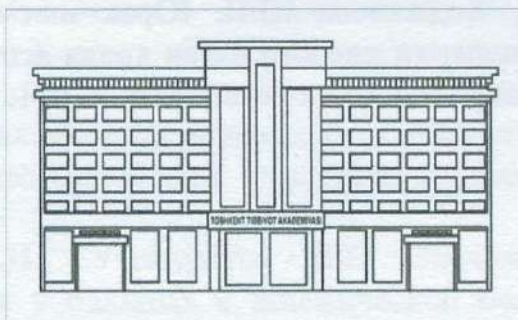
22. Ходжанова Ш.И., Узаков Ж.К. Связь показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов крови у больных ишемической болезнью сердца с наличием аспиринорезистентности // XI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень. -2021. -С.265-267

23. Ходжанова Ш.И., Аляви А.Л. Юрак ишемик касаллигида аспирина резистентликни диагностика усули // Услубий тавсиянома-Тошкент, 2021-22с.

24. Ходжанова Ш.И., Аляви А.Л. Юрак ишемик касаллигида аспирина мувофиқликни аниқловчи сўровнома усули // Услубий тавсиянома - Тошкент, 2021-16 с.

25. Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда хавф омилларни ҳисобга олган ҳолда аспирина резистентликни ташхислаш // Интеллектуал мулк агентлиги. -2021. ЭҲМ дастури - DGU 12261.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 16 декабря 2021 года
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1277 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru