

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЯКУББЕКОВ НАДИРБЕК ТАХИРБЕКОВИЧ

**КЎП КОРОНАР ТОМИРЛИ СТЕНТЛАНГАН ЮРАК ИШЕМИК
КАСАЛЛИГИ ҲАМДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА
ПРАСУГРЕЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Якуббеков Надирбек Тахирбекович

Кўп коронар томирли стентланган юрак ишемик касаллиги ҳамда қандли диабетли беморларда прасугрелнинг самарадорлиги.....3

Якуббеков Надирбек Тахирбекович

Эффективность прасугреля у больных ИБС с многососудистым стентированием на фоне сахарного диабета.....21

Yakubbekov Nadirbek Taxirbekovich

Efficiency of prasugrel in patients with cad with multivessel stenting on the background of diabetes mellitus37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....40

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЯКУББЕКОВ НАДИРБЕК ТАХИРБЕКОВИЧ

**КЎП КОРОНАР ТОМИРЛИ СТЕНТЛАНГАН ЮРАК ИШЕМИК
КАСАЛЛИГИ ҲАМДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА
ПРАСУГРЕЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib876 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Никишин Алексей Геннадиевич
Тиббиёт фанлар доктори.

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Насирджан Мухамеджанович
биология фанлар доктори, профессор

Аляви Баҳромхон Анисханович.
Тиббиёт фанлар доктори.

Етакчи ташкилот:

Республика Шошилинч Тиббий Ёрдам Илмий Маркази

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй, Тел./факс: (99871) 234-16-67, e-mail: info@cardiocenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй, Тел./факс: (99871) 237-31-57).

Диссертация автореферати 2022 йил « ___ » _____ куни тарқатилди.
(2022 йил « ___ » _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Р. Д. Қурбанов

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

Г. У. Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б.Шек

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацисининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Хозирги кунда 2-турдаги қандли диабет (ҚД) соғлиқни сақлаш тизими ва жамият учун долзарб муаммо бўлиб хисобланади. Бунинг сабаби касаллик тарқалганлигининг жадаллик билан ортиб бораётганлиги бўлиб, Бутундунё соғлиқни сақлаш ташкилоти (БССТ) маълумотларига мувофиқ «2006 й.да дунё аҳолисининг 194 миллионга яқини мазкур касалликдан азобланган эканлар, башоратларга мувофиқ бу рақам 2025 й.га бориб 300 миллион кишига етиши мумкин экан»¹. Яна бир муҳим муаммолардан бири бўлиб юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ҚД бор беморларда ривожланишининг юқори хавфига эга бўлишидир, номуқим стенокардия (НС) содир бўлган ҳолатда ҚДнинг мавжудлиги, бу касаллиги йўқ бўлган беморларга қараганда, яқин беш йилликда миокард инфаркти, юрак етишмовчилиги, инсульт ва тўсатдан содир бўладиган ўлим ҳолларининг бир ярим бараварга ортиб кетишига олиб келаркан. ЮИК ва ҚД биргаликда учраган беморларда ўтказилган териаро аралашувларнинг самарадорлиги юқори далиллар базасига эгаллиги маълумлигига қарамай, антиагрегантларга резистентлик муаммоси сақланиб қолмоқда, чунки бу ҳолат стентларда барвақт ва кечроқ содир бўлувчи тромбозларга олиб келади.

Дунёда ЮИК ва ҚД билан оғриган беморларни даволаш услубларини оптималлаштиришнинг янги йўллари ишлаб чиқиш орқали унинг самарадорлигини ошириш мақсадига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар ўтказиб келинмоқда. Шундоқ экан, стентлашдан сўнг содир бўлиши мумкин бўлган асоратларнинг хавф омилларини аниқлаш, антиагрегантларга нисбатан учрайдиган генетик резистентлик предикторларини излаб топиш кабилар долзарблигича қолмоқда. Шу билан бирга, ТОКАдан кейин содир бўладиган асоратларнинг турли клиник ва биохимик омиллари ҳамда ўтказилаётган медикаментоз даволашнинг самарадорлигини баҳолаш билан ЮИК билан хасталанган беморларда стентлашнинг салбий оқибатларини эрта аниқлаш ва уларнинг олдини олиш йўллари излаш долзарблигича қолмоқда. Шунинг учун, илмий тадқиқотларнинг асосий йўналиши антиагрегантларга нисбатан пайдо бўлаётган резистентликнинг патогенетик механизмлари пайдо бўлишини ўрганишга қаратилгани сақланиб қолмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ихтисослаштирилган кардиологик ёрдам кўрсатишнинг кенг масштабли тадбирлари ва тиббий амалиётга даволашнинг юқори технологик ёрдам услубларини жорий қилиш амалга ошириб келинмоқда. Шу туфайли, соғлиқни сақлаш тизими олдига муҳим вазифа қўйилган: «тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва барча аҳолини

¹ 2-турдаги қандли диабет билан оғриган беморларни юрак ишемик касаллиги билан даволаш интервенцион усули. Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Л.Г. Нерсесьянц, Л.Р. Баркалая, И.П. Шуваев. 2008й.

камраб олишни юқори даражага кўтариш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликлар профилактикасини амалга ошириш, шунингдек диагностика ва даволашнинг юқори технологик услубларини қўллашни жорий қилиш йўллари билан»². Шундай экан, юрак-қонтомир касалликларидан содир бўлувчи ногиронлик ва ўлимни камайтиришга йўналтирилган тадбирлар чораларини ишлаб чиқиш ва уларни соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини ҳамда бошқа бўғинларига жорий қилиш ўта долзарбдир.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПФ-4947 сонли «Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йиллардаги Ҳаракатлар стратегияси беш асосий йўналишлари» номли Фармони, 2018 йил 18-декабрдаги ПҚ-4063 сонли «Юқимли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳоли жисмоний фаоллигини даражасини ошириш тадбирлари Тўғрисида»ги Президент Қарори ва бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатлардаги вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хориж илмий тадқиқотларининг шархи. ЮИК ва ҚДли беморларда интервенцион аралашувлар, антиагрегантларга резистентликни ўрганиш, шунингдек, стентнинг рестеноз ёки тромбоз каби хавфли асоратлари содир бўлишини баҳолаш борасидаги илмий изланишлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва таълим муассасаларида олиб борилмоқда. Уларга: Kings College (Англия), Center for Cardiovascular Research Charité (Германия), Centro Cardiologico MONZINO (Италия), Institut Cardiovasculaire Paris Sud, La Clinique Saint-Hilaire (Франция) медицинский центр Калифорнии, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital (АҚШ), Kyoto University Hospital, Teikyo University Hospital (Япония), Department of Hemodynamics and Angiography – University Hospital, Department of Hemodynamics, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College (Польша), Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш комплекси, ФДМ академик Е.Н. Мешалкин номидаги Новосибирск қон айланиш патологияси илмий-тадқиқот институти (Россия), Давлат профилактик тиббиёт илмий-амалий маркази (Россия) кабилар қирадилар.

TIMI 44 ва TRITON-TIMI 38, GRAVITAS каби тадқиқотларда антиагрегант прасугрелнинг стентлаш натижаларига таъсир қилиши самарадорлиги ўрганилган бўлиб, бир қатор илмий ва амалий натижалар қўлга киритилган эди, жумладан: беморларда прогноз ва ҳаёт сифатининг яхшиланиши тасдиқлангани (From Brigham and Women's Hospital and

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

Harvard Medical School); амалиётнинг истикболдаги натижаларини ва прогнозни баҳолаш зарурияти асослангани (Institut de Cardiologie and INSERM Unit 856, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris); стентлашдан сўнг беморни кузатиб бориш ва даволаш стандартларини қай тарзда қўллаш тактикаси яратилгани (Instytut Kardiologii, Warsaw, Poland (W.R.); Bikur Cholim Hospital, Jerusalem, Israel (S.G.); Herz-Zentrum Bad Krozingen, Bad Krozingen, Germany; Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma).

Хозирги кунда дунёда антиагрегантларга резистентликни ташхислаш ва коррекция қилиш борасида кўплаб тадқиқотлар ўтказиб келинмоқда, жумладан: стентлар тромбози ва рестенози содир бўлишининг профилактикаси ва олдини олиш учун турли антиагрегантларни қўллаш, рестеноз пайдо бўлиши сабабларини аниқлаш, шунингдек, уларнинг иммунологик ва генетик аспектларини аниқлаш ҳамда реваскуляризация қилинган беморларда салбий прогноз кузатилишига сабаб бўлувчи маркерларни аниқлаш кабилар кирадилар.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабий манбаъларнинг таҳлили кўрсатадики, антиагрегантларга, хусусан клопидогрелга резистентликка бағишланган кўплаб илмий экспериментал ва клиник тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларда ЮИК беморларида коронар артериялар рестенозига айнан нима сабаб бўлиши ўрганилгани маълум бўлди. Сўнгги йилларда клопидогрелга резистентлик пайдо бўлишида қандай патогенетик механизмлар аҳамият касб этишини ўрганишда етарлича муваффақиятларга эришилди. Хусусан, қуйида санаб ўтилган муаллифлар, кимки Gurbel РН, Matetzky Т, Angolillo А., Lepantalo А, Serebruanу V., Айнетдинова Д.Х., Ахмедярова Л.Б., Фролова Н.С. кабилар томонидан клопидогрел қабул қилинганидан сўнг тромбоцитлар агрегацион фаоллигида содир бўладиган ўзгаришларни баҳолашнинг лаборатор услублари ишлаб чиқилди ва стентда тромбоз содир бўлиши жараёнлари ўрганилди. Клопидогрелга резистентликнинг шундай омиллари аниқландики, уларга семизлик, ҚД, тамаки чекиш, генетик омиллар аниқланди. Лекин, рандомизирланган клиник тадқиқотлар кўплаб ўтказилганига қарамай, ханузгача антиагрегантларга резистентлик муаммосининг ечилмаган саволлари сақланиб қолмоқда, бу ҳолатнинг даволаниши ва профилактикаси тўлиқ ўрганилганича йўқ.

Ўзбекистонда шу вақтгача ЮИК ва ҚД бор бўлган беморларда миокард реваскуляризацияси учун тери орқали аралашувларга бағишланган қатор тадқиқотлар ўтказилган эди. Мамлакатимиз олимларидан Зуфаров М.М., Аляви Б.А., Алимов Д.А. томонидан кўплаб томирлар шикастланганида коронар артерияларни стентлашнинг аҳамияти ва самарадорлигини баҳолашда касалликнинг клиник шакллари, беморнинг жинси, шикастланган томирлар сони, фойдаланилган стентларнинг турлари ва беморда ҚДнинг 2-тури мавжудлигига боғлиқликда ўрганилган эди. Юлдашев Н.П. ўтказган тадқиқотда ЮИК бор беморларда Absorb (BVS) номли, биоэрувчан каркас туридаги стентлардан фойдаланиб ўтказилган

миокард ревазуляризацисининг самарадорлиги, бу услубнинг якин ва узок муддатли натижалари ҳақида маълумотлар қўлга киритилган эди. Аммо ҚДнинг 2-тури фонида антиагрегантларга резистентликнинг молекуляр-генетик омиллар билан боғлиқликдаги муаммо Ўзбекистонда аввал ҳеч ким томонидан ўрганилмаган эди, бу эса мазкур тадқиқотнинг долзарблигини ва зарурлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида № ПЗ-2017-09138 “Коронар оқимининг кўп томирли шикастланиши бўлган беморларда оптимал медикаментоз терапия, тери орқали коронар аралашув ва коронар шунтлашнинг қиёсий самарадорлигини прогноз қилиш предикторлари” мавзусидаги илмий-тадқиқот иши доирасида бажарилган (2018-2020 йй).

Тадқиқотнинг мақсади кўптомирли стентлаш ўтказилган, ҚДнинг 2-тури билан касалланган беморларда, дори воситалар метаболизмида иштирок этувчи генлар полиморфизмини инобатга олган ҳолда, антиагрегант терапияни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

кўптомирли стентлаш ўтказилган, ҚДнинг 2-тури билан касалланган беморларда коронар томирлар шикастланиши хусусиятларини аниқлаш;

кўптомирли стентлаш ўтказилган, ҚДнинг 2-тури билан касалланган беморларда тромбоцитлар функционал фаоллиги хусусиятларини аниқлаш;

кўптомирли стентлаш ўтказилган, ҚДнинг 2-тури билан касалланган ЮИК бор беморларда прасугрел ва клопидогрелнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсирини баҳолаш;

ЮИК ва ҚД бор беморларда прасугрел ва клопидогрелнинг фармакогенетик хусусиятларини дори воситалар метаболизмида иштирок этувчи генлар полиморфизмини инобатга олган ҳолда аниқлаш;

ЮИК ва ҚД бор беморларда кўп томирли стентлашдан 6 ва 12 ой ўтганидан кейин касаллик клиник кечишини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитида даволанган 122 та ҚДнинг 2-тури ва коронароангиография (КАГ) услубида тасдиқланган ЮИК билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида анамнез, физикал маълумотлар, ангиографик сифатлар, липид алмашинуви ва тромбоцитлар агрегацион қобилиятини аниқлайдиган қоннинг лаборатор кўрасткичлари олинган.

Тадқиқот услублари: тадқиқотда клиник, биохимик, ускуналар билан текшириш, молекуляр-генетик, ангиографик текширув усулларидан ва статистик таҳлилдан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

коронар артериялари кўп томирли шикастланган ЮИК бор беморларда прасугрел билан терапия ўтказилганида генотипга боғлиқликдаги антиагрегант жавобни комплекс баҳолаш ўтказилган;

коронар артериялари кўп томирли шикастланган ҚД бор беморларда Виллебранд омилининг коллаген-индукцияланган ва арахидон-индукцияланган агрегацияга таъсири баҳоланган;

ҚД билан касалланган беморларда, касаллик стажидан келиб чиққан холда, тромбоцитлар агрегацион фаоллигининг хусусиятлари, гликирланган гемоглобин даражаси ва прасугрелнинг клопидогрел билан таққослаган холда, самарадорлиги кўрсатилган;

артериялари кўп томирли шикастланган ҚД бор беморларда прасугрелнинг фармакогенетикаси баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮИК ва ҚДнинг 2-тури билан касалланган беморларда, кўплаб томирлар стентланишидан кейин антиагрегантларга резистентликни аниқлашнинг клиник ва молекуляр-генетик меъзонлари ишлаб чиқилган;

ЮИК бор беморларда касаллик кечиши оғирлашуви салбий прогнозининг генетик ва клиник предикторлари аниқланган ва бу тоифадаги беморлар ҳаёти сифати яхшиланиши учун таклифлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндашув ва услублар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилганларнинг сони етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, мазкур изланишда ЮИК ва ҚДнинг 2-тури ассоциацияланиб келган беморларда ангиографик, молекуляр-генетик хусусиятлар ўрганилиб, интервенцион аралашувдан олдин хавфсиз ва самарали антиагрегантни танлаб олиш тактикаси аниқланиб ТОКА ўтказилганидан кейин яқин ва узоқ муддатларда содир бўладиган рестенозларга таъсир қилувчи омилларни инобатга олган холда, интракоронар стентлашдаги стратегияни дифференциал ва индивидуал тарзда танлашга имкон яратилди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ТОКА ўтказилганидан кейин қўлланилиши лозим бўлган антиагрегантни танлаш борасида конкрет тавсиялар яратилди, бунинг натижасида стентнинг

тромбозлари ва рестенозлари содир бўлиш хавфи пасаяди ва яқунда леталлик пасайиб беморлар ҳаёт сифати яхшиланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.

кўп томирли стентлаш ўтказилган, ҚДнинг 2-тури билан касалланган беморларда, дори воситалар метаболизмида иштирок этувчи генлар полиморфизмини инобатга олган ҳолда, антиагрегант терапияни самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

ЮИК ва ҚД мавжуд беморларда прасугрел ва клопидогрелнинг тромбоцитлар агрегацион фаоллигига таъсирининг самарадорлигига бағишланган илмий тадқиқот натижалар асосида:

«Коронар артерияларида кўплаб томирлари шикастланган қандли диабетли бор беморларда антиагрегант терапиянинг хусусиятлари» мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 июлдаги №8н-з/253-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома кўп томирлари стентланган, ЮИК ва ҚДнинг 2-тури мавжуд беморларда клопидогрелга нисбатан пайдо бўладиган резистентлик хавфини прогностлашга имкон бериб, даволаш услубларини оптималлаштиришга ёрдам берган.

ЮИК ва ҚД мавжуд беморларда прасугрел ва клопидогрелнинг тромбоцитлар агрегацион фаоллигига таъсирининг қиёсий самарадорлигига қаратилган тадқиқот натижалари Соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Сирдарё ва Тошкент вилояти кардиодиспансерлари фаолиятига тадбиқ этилди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9-октябрдаги №8н-д/181-сонли маълумотномаси). Амалиётга тадбиқ этилиши натижасида антиагрегантларга нисбатан пайдо бўладиган резистентликни эрта аниқлаш имкони туғилди ҳамда ЮИК бор беморларда, коронар артериялари стентланганидан сўнг содир бўлувчи асоратларнинг профилактикасининг оптималлаштиришга имкон берган.

Тадқиқот тури натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқотнинг натижалари 5 та хорижий илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 2 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, учта бобдан, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 106 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқот объекти ва предметининг тавсифлари келтирилган, диссертацион

ишнинг Республикада илм ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий жихатдан янгилиги амалий натижалари баён қилинади, унинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилгани ёритилган. Шулар қатори, чоп этилган ишлар ва диссертация таркибий тузилиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**ЮИК ва ҚДнинг 2-тури мавжуд бўлган беморларни даволашдаги муаммоларнинг ҳозирги кундаги ҳолати**» номли биринчи бўлими 6 та бобдан иборат бўлиб, муаллиф бу ерда коронар тизим шикастланиши хусусиятларини баҳолайди, тромбоцитлар агрегацион фаоллиги, беморларда ҚДнинг 2-тури фонида ЮИКнинг кечиши хусусида фикр юритган, шунингдек коронар артериялар стентланганидан сўнг ўтказиладиган антиагрегацион терапиянинг хусусиятлари борасида ўтказилган ва ангиопластикага таалуқли клиник тадқиқотлар шарҳини келтирган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифи ва текшириш усуллари**» номли иккинчи бўлимида мазкур тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқотнинг концепцияси ва методологияси ёзилган. Илмий иш проспектив тадқиқот тарзида амалга оширилган. Тадқиқотга 122 та ЮИК ва ҚДнинг 2-тури мавжуд бўлган беморлар (69 та эркак ва 53 та аёл) киритилган бўлиб, уларнинг ёши 38 дан 72 ёшгача бўлган. Ўртача ёш $61,83 \pm 19,5$ йилга тенг бўлган.

Беморларнинг тадқиқотга киритилиши қуйидаги мезонлар асосида амалга оширилган: ЮИКи бор беморда ҚДнинг 2-турининг ҳам мавжудлиги; стенокардия ва/ёки миокард ишемиясининг объектив белгилари; асосий эпикардиал коронар артерияларда гемодинамик жихатдан аҳамиятли бўлган (диаметри >50 %дан кўпроққа) стенозларнинг мавжудлиги; натив коронар артерияларининг бирламчи тарзда торайганлиги, шикастланишнинг бир неча томирда кузатилиши.

Беморларнинг тадқиқотга киритилмаслиги қуйидаги мезонлар асосида амалга оширилган: декомпенсация босқичидаги ҚД, ҚДда кузатиладиган ўткир ҳолатлар, агар улар беморни интенсив бўлимга ётказилишини талаб қилсалар, терминал босқичдаги диабетик микро ва макроангиопатиялар, жигар ва буйракнинг декомпенсация босқичдаги касалликлари, 6 ойдан қисқа анамнезга эга бўлган миянинг ўткир қон айланиши бузилишлари, декомпенсация босқичидаги СЮЕ, онкологик жараёнлар, қалқонсимон беши касалликлари, бемор ёшининг 70 дан катталиги, антиагрегантларга нисбатан аллергик реакциялар, касалхонага ётишдан олдин клопидогрел ёки прасугрел қабул қилинган бўлса, коронар тизимда битта томирли шикастланиши бўлган ҳоллар, ошқозон-ичак тизимида қонаб турган яралар мавжудлиги.

ҚДнинг ўртача стажи $8,3 \pm 5,7$ йилни ташкил қилди. Айни дамда 10 та беморда (8,2%) ҚД мазкур госпитализацияда илк бор аниқланди, 24 беморда (19,7%) ҚДнинг давомийлиги 10 йилдан кам бўлган, 78 кишида (63,4%) ҚД бўйича анамнез 10 йилдан кўпроқни ташкил қилган. ЮИКнинг номуқим

шакллари 42 (34,5%) беморда аниқланди, муқим стенокардия эса 20 та (16,4%) беморда кузатилди, МИнинг Q-тишли шакли 44 (36%) беморда, Q-тишсиз шакли эса 16 та (13,1%) беморда аниқланди, ИККС 55 та (45%) беморда ташхисланди. 97 та (79,5%) беморлар анамнезида АГ кузатилган, 48 та (39,3%) беморларда семизлик мавжуд экан. 32 та (26,2%) бемор тамаки чекувчилар экан. ДЛП 101 та (82,7%) беморда аниқланди. 59 та (48,3%) беморда буйракнинг сурункали касали ташхисланган, улардан 53 тасида (43,5%) касалликнинг II-III босқичлари кузатилди. NYHA таснифи бўйича СЮЕ 78 та (63,9%) беморда кузатилди. СЮЕнинг I ФС - 33та (27%) беморда, II ФС – 28 та (22,9%) беморда, III ФС эса – 17 та (13,9%) беморларда аниқланди. Касалхонага ётишдан олдин беморлар куйидаги дори воситаларини қабул қилиб келганлар: АЎФи ёки АР II блокаторларини 74 та бемор (60,6%), статинларни 96 та (78,3%), бета-блокаторларни – 89 та (72,9%) ва антиагрегантларни (ацетилсалицил кислотаси) 122 та (100%) бемор қабул қилган эканлар.

Коронарография ва ААТ маълумотларини қиёсий баҳолашни ўтказиш учун биз ўхшаш клиник ва ангиографик сифатларга эга ва ҚД бўлмаган беморлар танлаб олинган.

Касалхонага келган захоти барча беморларда клиник-гемодинамик параметрларни баҳолаш ўтказилди, шу билан бир вақтда, антиагрегантлар берилишидан аввал, бемордан биохимик кўрсаткичларни баҳолаш ва ААТни аниқлаш учун қон олинди. Юқорида санаб ўтилган текширувлардан сўнг беморлар 2 гуруҳга рандомизация қилиб бўлиндилар – клопидогрел (К) ва прасугрел (П) қабул қилувчиларга. КАГ ўтказилишидан аввал беморларга К (600 мг) ёки П (60 мг)нинг юкламали дозаси ичирилди. Стентлаш амалиётидан кейин беморлар рандомизацияга мувофиқ равишда К (75 мг) ва П (10 мг) препаратларининг мунтазам ичиладиган дозаларига ўтказилдилар. Барча текширувлар кейинчалик кузатувнинг 6- ва 12-ойларига бориб ўтказилди. Барча беморларга текширув босқичларида Холтер бўйича ЭКГни суткалик мониторинг, тредмил-тест, ЭхоКС ва липидлар спектрини баҳолаш, молекуляр-генетик текширувлар ўтказилди.

Тадқиқотда «енгил» ва «оғир» якуний нукталар (ЯН) таснифланди.

«Енгил» ЯНларга қуйидагилар киритилди: (бундай ҳолларда беморлар тадқиқотдан чиқариб юборилмадилар):

- антиагрегантни алмаштиришга сабаб бўлган енгил қон кетишлари;
- стенокардиянинг номуқим шаклга айланиши ва касалхонага ётқизиш зарурати туғилиши (йўқолган стенокардиянинг янгитдан пайдо бўлиши ва/ёки ишемия объектив белгиларининг пайдо бўлиши);
- антиагрегантни алмаштиришга сабаб бўлган стентлар тромбозлари;

«Оғир» ЯНлар содир бўлганида беморлар тадқиқотдан чиқариб юборилди, уларга қуйидаги ҳоллар киритилди:

- юрак билан боғлиқ бўлган ёки боғлиқ бўлмаган ўлим холати;
- беморга жаррохлик реваскуляризацияси ўтказилганида.

Қўлга киритилган натижаларнинг статистик ишланмаси «STATISTICA 6» дастуридан фойдаланилган холда Pentium-IV персонал компютерида амалга оширилди. $p < 0,05$ бўлган холлардагина тафовутлар ишонarli тарзда, деб хисобланди.

Диссертациянинг «Тадқиқотда қўлга киритилган шахсий натижалар» номли учинчи бўлимида коронар тизими шикастланишининг хусусиятлари, ҚДнинг 2-турида ААТ ўтказилиши, тромбоцитлар агрегацион фаоллигига (ТАФ) икки антиагрегантлар таъсир қилишининг қиёсий баҳоланиши, касалликнинг клиник кечиши, шунингдек клопидогрелга резистентлик пайдо бўлишининг фармакогенетик аспекти келтирилган.

ҚД 2-тури бўлган ва бўлмаган беморларда ТАФни қиёсий тахлили кўрсатишича, гурухлар ТАФнинг даражаси бўйича ишончли тарздаги тафовутга эга бўлмадилар. Жумладан, ҚД бор беморлар гуруҳида, тромбоцитлар агрегацияси даражаси ва тезлиги 0,1 мкмоль АДФ билан индукцияланган холда, мос равишда $13,3 \pm 8,5$ о.е ва $26,2 \pm 11\%$ мин га тенг бўлди. Айни дамда ҚД бўлмаган беморлар гуруҳида эса ушбу кўрсаткичлар, мос равишда $7,2 \pm 6,7$ о.е ва $14,6 \pm 12,9\%$ мин ни ташкил қилдилар ($p = 0,0008$ ва $p = 0,0005$). ҚД мавжуд бўлган гуруҳда, агрегация даражаси кўрсаткичи $20,2 \pm 11,9$ о.е га тенг бўлгани холда, ҚД бўлмаган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич $10 \pm 8,6$ о.е.га тенг бўлди ($p = 0,0001$), агрегациянинг тезлиги ҚД бор ва у бўлмаган гуруҳларда, мос равишда $36,6 \pm 13,4\%$ мин ва $22,1 \pm 15,8$ мин ни ташкил қилди ($p = 0,0004$). ҚД бор бўлган гуруҳда агрегация даражаси $31,5 \pm 13,1$ о.е.га тенг бўлгани холда, ҚД мавжуд бўлмаган беморлар гуруҳида $21,7 \pm 13,2$ о.е.ни ташкил қилди ($p = 0,003$). Виллебранд омили даражасининг тахлили кўрсатишича, ҚД бор гуруҳда унинг ишончли тарздаги юқори даражаси кузатилди ва $96,3 \pm 28,6\%$ га тенг бўлди, айни дамда ҚДсиз гуруҳда унинг даражаси $65,8 \pm 20,1\%$ га тенг бўлди ($p = 0,004$). ТАФни гликирланган гемоглобин миқдорида боғлиқлиги ўрганилганида агрегация кўрсаткичларининг сезиларли тафовутлари аниқланди: гликирланган гемоглобин кўрсаткичи 7% ва ундан баландроқ бўлган холларда яққол намоён бўлган фаоллик кузатилди, бироқ ишончли тарздаги тафовут фақат иккита параметрга хос бўлди. Гликирланган гемоглобин кўрсаткичи 7% ва ундан баландроқ бўлган гуруҳда спонтан агрегация тезлиги $4,9 \pm 0,8\%$ мин.га, гликирланган гемоглобин кўрсаткичи 7 %дан камроқ бўлган гуруҳда бу кўрсаткич $2,4 \pm 0,9$ %мин.га тенглиги кузатилди ($p = 0,04$). Худди шунингдек, коллагендан индукцияланган агрегация тезлиги кўрсаткичи ҳам гликирланган гемоглобин кўрсаткичи 7% ва ундан баландроқ бўлган 7% ва ундан баландроқ бўлган гуруҳда ишончли тарздаги устуворлигини намоён қилди: $24,3 \pm 1,96$ %мин, гликирланган гемоглобин кўрсаткичи 7 %дан кам бўлган гуруҳда эса $15,4 \pm 2,85$ %мин.га тенг бўлди ($p = 0,01$). Бундан ташқари, спонтан агрегация ва гликирланган гемоглобин ўртасида корреляцион

боғлиқлик аниқланди ($r=0,37$ $p=0,014$). ҚД бор беморларда ТАФнинг касаллик стажига боғлиқлиги тахлил қилинганда ҳам таққосланаётган гуруҳлар ўртасида ишончли тарздаги тафовутлар аниқланди. Чунончи, коллагендан индукцияланган тромбоцитлар агрегацияси даражаси 10 йилдан ортиқроқ ҚД бор бўлган беморлар гуруҳида 43.7 ± 4.5 о.е.га тенг бўлгани холда, 10 йилдан кам стажли ҚД беморлари гуруҳида 25.98 ± 3.9 о.е га тенг бўлди ($p=0,003$). 10 йилдан ортиқроқ ҚД бор бўлган беморлар гуруҳида арахидон кислотадан индукцияланган тромбоцитлар агрегация даражаси 4.6 ± 0.7 о.е.га тенг бўлгани холда, 10 йилдан кам стажли ҚД беморлари гуруҳида бу кўрсаткич даражаси 2.15 ± 0.4 о.е.га тенглашди ($p=0,002$). 10 йилдан ортиқроқ ҚД бор бўлган беморлар гуруҳида спонтан агрегация тезлиги 4.1 ± 0.5 , касаллик стажли 10 йилдан кам бўлган гуруҳда эса 2.28 ± 0.3 га тенглиги аниқланди ($p=0,002$). Адреналиндан индукцияланган агрегация тезлиги узок муддатли ҚД бор беморлар гуруҳида ишончли тарзда юқори бўлиб, $25.8\pm 3.0\%$ мин.га тенг бўлса қиёсий гуруҳда 18.4 ± 2.1 %мин.ни ташкил қилди ($p=0,04$). Виллебранд омили кўрсаткичининг қиёсий тахлили ҳам узок муддатли ҚД билан касалланганлар гуруҳида ишончли тарздаги устуворлигини намоён қилди: мос равишда 88.0 ± 4.3 ва 75.8 ± 3.9 ($p=0,03$).

Ангиографик маълумотларнинг қиёсий тахлилида ҚД бор бўлган ва бу хасталиги бўлмаган беморлар гуруҳида сезиларли тафовут аниқланмади, стенозлар учраши кўлами бўйича беморлар орасида фарқ аниқланмади. ҚД бор бўлган беморлар гуруҳидаги 122 та беморда 424 та стенозлар аниқланди, диабетли йўқ бўлган беморлар гуруҳида эса 234 та стенозлар аниқланди. Стенозларнинг ҳар битта беморга тўғри келган сони ҚД бор гуруҳда 3,4 га ва диабетли бўлмаган беморлар гуруҳида 3,6 га тенг бўлди. Ҳар бир коронар артерияга тўғри келадиган стенозлар сони ҚДли гуруҳда 1,9 ва қиёсий гуруҳда 1,2 ни ташкил қилди. Окклюзия ҚДли гуруҳда 18,4 % холатда аниқлангани холда, ҚДсиз гуруҳда 17,5 % холларда аниқланди ($\chi^2=0,07$; $p=0,7$). Таққосланаётган гуруҳлар коронар тизимидаги дистал шикастланишлар кўлами борасида ишончли тарздаги тафовутга эга бўлдилар. Хусусан, ҚД бор бўлган беморлар гуруҳида дистал артерияларнинг шикастланиши 96 (22,6%) холатда аниқланган бўлса, ҚД бўлмаган беморлар гуруҳида 34 (14,5%) холатда аниқлангани билан ажралиб турди ($\chi^2=6,4$; $p=0,01$). ҚД мавжудлигига қараб турли бассейндаги томирлар шикастланиши кўламида ҳам таққосланаётган гуруҳлар ўртасида ишончли тарздаги фарқлар кўзга ташланди. ОТАнинг А типдаги шикастланиши ҚД бўлмаган беморлар гуруҳида ҚД борлар гуруҳидан кўпроқ кузатилгани аниқланди – мос равишда 12,4% ва 6,4% ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$), айти дамда ОТАнинг В ва С типдаги шикастланиши ҚД бор гуруҳда ишончли тарзда кўпроқ кузатилди : мос равишда 14,2 % ва 11,6 %ларга нисбатан 7,7% ($\chi^2=5,4$; $p=0,02$) ва 5,9% ($\chi^2=4,7$; $p=0,02$) бўлгани аниқланди. АўАнинг “ижобий тип” деб номланувчи (А) шикастланиши ҚД бўлмаган беморлар гуруҳида диабетли бор гуруҳга қараганда ишончли тарзда кўпроқ кузатилди – мос равишда 11,9 % ва 4,8 % ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$). Шунга ўхшаш манзара ЎКА шикастланиши

даражасини баҳолашда ҳам кузатилди. Жумладан, шикастланишнинг А типи ҚД бор гуруҳда ишончли тарзда кўпроқ кузатилди ва 18,4 % ҳолатда учрагани холда, қиёсий гуруҳда 5,2 % ҳолларда аниқланди ($\chi^2=28$; $p<0,001$). Айни дамда, ЎКАнинг С типдаги шикастланиши кўпроқ ҚД бор гуруҳда учради – мос равишда 9,9% ва 3,8% ($\chi^2=8,5$; $p=0,004$). АЎА шикастланишининг қиёсий таҳлили ҳам А типдаги шикастланишнинг ҚД бўлмаган гуруҳда кўпроқ учраганини кўрсатди – мос равишда 4,3% ва 1,1%, ($\chi^2=6,1$; $p=0,01$). Тадқиқотга киритилган 122 беморларнинг барчасига бир моментли ТОКА ўтказилди. 424 шикастланган томирлардан, жами бўлиб 318 та стенозлар стентланди (75%). Бу дегани ҳар бир беморга 2,6 тадан стент тўғри келади.

Тадқиқот баённомасига мувофиқ беморлар кунига клопидогрелни 75 мг дан ва прасугрелни 10 мг дан қабул қилаётган 2 гуруҳга бўлиндилар. Ҳар икки гуруҳ беморлари антиагрегант ацетилсалицил кислотани ҳар кунига 75 мг дозада қабул қилганлар. Биз томонимиздан стентлашдан олдин ва шу амалиётдан бевосита кейин стенокардия динамикасини баҳолаш ўтказилди. Натижада, стентлаш амалиётидан кейин НС гуруҳидаги бирорта беморда ЮИКнинг бу шаклига хос бўлган клиник аломатлар кузатилмади. ФС III бўлган беморлар гуруҳида 7 та бемордан 2 тасида, ФС IV бўлган беморлар гуруҳида 13 беморнинг 1 тасида стенокарди симптомлари аниқланишда давом этаверди. Инфарктдан кейинги эрта стенокардия 33 беморнинг 9 тасида сақланган бўлса, миокарднинг оғриқсиз кечувчи ишемияси эса 69 беморнинг 24 тасида сақланиб турди.

Кузатувнинг 6-ойига келиб беморлардан 6 таси (5,6%) юрак-қонтомир касалликлари туфайли вафот этдилар, улардан 3 тадан бемор К ва П қабул қилган беморлар гуруҳидан эдилар ($\chi^2=0,67$; $p=0,9$). Бошқа сабаблар туфайли 3 та (2,8%) бемор вафот этган бўлса, шулардан 2 таси К қабул қилган гуруҳдан, 1 таси эса П қабул қилганлар гуруҳидан бўлди ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$). Кузатувнинг 6-ойига келиб 5 та (4,6%) беморда АКШ амалиётига кўрсатма пайдо бўлди, шу муносабати билан К гуруҳидан 3 та (5,7%) ва П гуруҳидан 2 та (3,6%) бемор чиқариб юборилди ($\chi^2=0,27$; $p=0,6$). Енгил қон кетишлари П гуруҳидан 3 (5,4%) беморда кузатилди. К гуруҳидаги 1 та (1,9%) беморда кузатувнинг 6-ойига келиб стентиди тромбоз содир бўлиб, уни П гуруҳига ўтказишга мажбур бўлинди. Стенокардиянинг янгитдан пайдо бўлиши муносабати билан, кузатувнинг 6-ойига келиб, 16 та (14,9%) беморни касалхонага қайтадан ётқизишга тўғри келди, улардан 14 таси (26,9%) К гуруҳидан ва 2 таси (3,6%) П гуруҳидан бўлиб чиқди ($\chi^2=11,4$; $p=0,001$). Шундай қилиб, П қабул қилган беморлар гуруҳида, ЮИКнинг нисбатан ижобий кечгани кузатилди, бу эса стенокардия дестабилизациясининг камроқ кузатилиши билан намоён бўлди.

Кузатувнинг 12-ойига келиб турли сабаблардан вафот этган 6 та (5,5%) бемор текширувдан чиқарилган бўлса, уларнинг – 4 таси (8,4%) К гуруҳидан ва 2 таси (3,7%) П гуруҳидан бўлиб чиқди ($\chi^2=0,93$; $p=0,4$). Стенокардиянинг дестабилизацияси муносабати билан 6 та (5,9%) кузатувдаги беморларни

касалхонага ётқизишга тўғри келди. Уларнинг 4 таси (8,4%) К гуруҳидан ва 2 таси (3,8%) П гуруҳи вакиллари эди ($\chi^2=0,93$; $p=0,4$).

Қиёсий гуруҳлардаги ТАФ динамикасини ўрганиш шуни кўрсатдики, кузатувнинг 6-ойига келиб клопидогрел гуруҳида спонтан агрегация даражасининг кўрсаткичи 7,14 %га пасайган бўлса, прасугрел гуруҳида мазкур кўрсаткич 8,5 %га пасайди, кузатувнинг биринчи йили охирига келиб бу тренд сақланиб қолди, К гуруҳи беморларида эса унинг бироз кўтарилгани ҳам қайд этилсада, бу тафовут ишончли тарзда бўлмади. АДФдан индукцияланган тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичи борасида қўлга киритилган маълумотлар, ҳар икки қиёсланаётган гуруҳларда етарлича антиагрегант натижага эришилганидан далолат бердилар. Жумладан, К гуруҳида кузатувнинг 6-ойига келиб 0,1 мкмоль АДФдан индукцияланган тромбоцитлар агрегациясининг 18,4 %га, П гуруҳида эса 25 %га камайганини кўрсатди, бунда П гуруҳидаги динамиканинг ишончли тарзда эканлиги маълум бўлди ($p<0,05$). Кузатувнинг 12-ойига келиб мазкур кўрсаткичнинг янада пасайгани кузатилиб, унинг К гуруҳида 24 %га ва П гуруҳида 31 %га пасайгани қайд этилди ($p<0,05$). 1,0 мкмоль АДФдан индукцияланган тромбоцитлар агрегациясининг кўрсатишича, 6-ойга келиб сезиларсиз силжиш кузатилгани маълум бўлиб, унинг К гуруҳида 8,5 %га пасайгани, П гуруҳида эса унинг 2,8 %га ишончсиз тарздаги кўтарилгани қайд этилди. 5 мкмоль АДФ билан индукцияланган ТАФ даволашнинг 6-ойига келиб ишончсиз тарзда 8,6 %га пасайган бўлса, 12-ойга келиб мазкур кўрсаткич ишончли тарзда 15,9 %га пасайди ($p<0,05$). П гуруҳида мазкур кўрсаткичнинг ишончли тарздаги динамикаси 12-ойгача сақланиб қолди ва 13,8 %гача етди ($p<0,05$). 0,2 мг\мл коллагенбилан индукцияланган тромбоцитлар агрегацияси даражаси динамикасининг тахлили К гуруҳида ишончли тарздаги тафовутни аниқламади, айти дамда П гуруҳида ушбу кўрсаткич пасайиши динамикаси 6 ой ва 12 ойга мос равишда – 14,1 % ва и 21,7 %ни ташкил қилди ($p<0,05$). Ижобий динамика арахидон кислотаси билан индукцияланган агрегация даражасида ҳам намоён бўлди, айниқса К гуруҳида сезиларли даражада, бироқ гуруҳлардаги тафовут ишончли тарзда бўлмади. Жумладан, К гуруҳида ушбу кўрсаткич кузатувнинг 6- ва 12-ойларига етиб мос равишда ишончли тарзда 37 % ва 33 %га пасайганида ($p<0,05$), П гуруҳида ана шу муддатларда мос равишда 24 % ва 34,2 %га пасайди ($p<0,05$).

Кўплаб томирлари шикастланган, қандли диабет бор бўлган 41 та беморларда антиагрегант препаратлар биотрансформацияси ва транспортер тизими генлари полиморфизмлари (CYP2C19 генининг G681A полиморфизми ва CYP2C19 генининг C-806T полиморфизми) тарқалганлиги ўрганилди. CYP2C19 гени полиморфизмлари ва G681A (rs 4244285) ва C-806T (rs 12248560) аллеллари генотипларининг тарқалганлиги беморларда статистик аҳамиятга эга даражасидаги тафовутларига эга бўлдилар. Бунда CYP2C19 генининг GG-генотиби ва G681A (rs 4244285) G-аллели ва CC-генотипнинг ҳамда C-806T (rs 12248560) C-аллели полиморфизлари ишончли тарздаги кўпайишлари кузатилди ($p<0,001$). Ўтказилган тахлилда

аниқланишича, кўплаб томирлари шикастланган ҚДли беморларда антиагрегат препаратларнинг нормал метаболизаторлари кўпроқ учрадилар, секин ишловчи ва ёмон метаболизаторлар эса жуда кам холларда учрарканлар. Клопидогрел ва прасугрел билан 6 ойлик терапияда дезагрегант самарадорлигини қиёсий таққослаш мақсадида кўплаб томирлари шикастланган ЮИК ва ҚДли 36 та 38 та беморларда, уларда кўплаб стентлаш ўтказилганидан сўнг СҮР2С19 генининг G681A полиморфизми текширилди. Танлаб олинганлар сони кўплиги учун клопидогрел ва прасугрел самарадорлиги СҮР2С19 генининг G681A полиморфизмини инобатга олган холда аллеллар орқали тахлил қилинди.

1-Жадвал.

Клопидогрел ва прасугрел терапиясида, СҮР2С19 генининг G681A полиморфизмини инобатга олган холда, тромбоцитлар агрегациси даражаси динамикасининг қиёсий тахлили

Кўрсаткичлар	Клопидогрель		Прасугрель	
	А аллель N=12 [°]	Г аллель N=60	А аллель N=19	Г аллель N=57
Спонтан агрегация. о.е.	$\frac{1,32 \pm 0,25}{1,13 \pm 0,17^\bullet}$	$\frac{1,37 \pm 0,43}{1,31 \pm 0,36^\wedge}$	$\frac{1,11 \pm 0,18}{0,93 \pm 0,08^\wedge}$	$\frac{1,30 \pm 0,45}{1,50 \pm 0,53}$
Спонтан агрегация	$\frac{4,75 \pm 2,89}{2,47 \pm 0,97^\wedge}$	$\frac{3,88 \pm 1,31}{3,30 \pm 1,94}$	$\frac{2,66 \pm 1,23}{2,08 \pm 2,65}$	$\frac{3,58 \pm 2,63}{3,31 \pm 2,25}$
0,1 мкМоль АДФ	$\frac{8,99 \pm 7,81}{10,26 \pm 7,38}$	$\frac{20,81 \pm 8,61}{20,72 \pm 9,20}$	$\frac{16,86 \pm 8,93}{15,77 \pm 6,28}$	$\frac{17,94 \pm 9,93}{19,99 \pm 6,46}$
1,0 кМоль АДФ	$\frac{21,46 \pm 13,92}{21,11 \pm 8,87}$	$\frac{22,88 \pm 14,08}{25,11 \pm 9,62}$	$\frac{24,57 \pm 15,22}{22,24 \pm 13,26}$	$\frac{25,48 \pm 15,52}{28,85 \pm 9,93}$
5,0 мкМоль АДФ	$\frac{31,09 \pm 15,22}{30,53 \pm 14,10}$	$\frac{32,64 \pm 15,21}{36,38 \pm 13,90}$	$\frac{36,24 \pm 9,68}{35,87 \pm 10,38}$	$\frac{37,30 \pm 12,69}{41,54 \pm 11,41}$
0,2 мг/мл коллаген	$\frac{42,79 \pm 20,81}{42,97 \pm 17,81}$	$\frac{45,05 \pm 20,58}{43,25 \pm 18,29}$	$\frac{40,62 \pm 25,99}{39,33 \pm 16,23}$	$\frac{41,84 \pm 21,72}{46,06 \pm 15,56}$
11 мкМоль арахидон	$\frac{2,68 \pm 1,98}{2,37 \pm 4,07}$	$\frac{2,47 \pm 1,75}{6,34 \pm 3,47^*}$	$\frac{5,89 \pm 1,01}{1,65 \pm 0,55^*}$	$\frac{6,22 \pm 4,19}{8,71 \pm 4,69^\wedge}$
110 мМоль адреналин	$\frac{36,98 \pm 15,14}{35,13 \pm 13,34}$	$\frac{36,73 \pm 15,68}{35,34 \pm 21,73}$	$\frac{30,21 \pm 18,19}{28,69 \pm 20,30}$	$\frac{32,43 \pm 19,20}{38,05 \pm 18,79}$
Виллебранд омили	$\frac{71,78 \pm 11,13}{71,69 \pm 5,50}$	$\frac{72,03 \pm 11,41}{75,16 \pm 5,19}$	$\frac{76,92 \pm 7,87}{76,40 \pm 8,19}$	$\frac{78,22 \pm 6,45}{78,03 \pm 6,76}$

Изоҳ: 1. Касрнинг суратида даводан олдинги кўрсаткичлар, махражида эса даводан кейингиси келтирилган. 2. \bullet – $p < 0,05$, $^\wedge$ – $p < 0,02$, * – $p < 0,001$ даводан олдинги ва ундан 6 ой ўтгандан кейинги фарқлар ишончлилиқ даражаси. 3. $^\circ$ – гуруҳлар сони камлиги учун Уилкоксоннинг нопараметрик мезонидан фойдаланилган холда ҳисобланди.

Клопидогрел билан терапия фонида агрегация даражаси кўрсаткичлари динамикасини, СҮР2С19 генининг G681A полиморфизмини инобатга олган холда қилинган тахлилда аниқланишича, А аллелни ташувчилари Г аллели ташувчиларига қараганда устунликка эга эканлар. Тадқиқотда кўрсатилдики,

спонтан агрегация даражаси ва тезлиги клопидогрел билан даволашда CYP2C19 гени G681A полиморфизмининг А аллели ташувчиларида сезиларли даражада пасайди. Худди шунга ўхшаш манзара прасугрел билан даволанганда CYP2C19 гени G681A полиморфизмининг А аллели ташувчиларида кузатилиб, дезагрегант самарадорлик яхши бўлди, хусусан, спонтан агрегация даражаси ва тезлиги, шунингдек, 11 мкМоль арахидон кислота билан индукцияланганида ҳам сезиларли тарзда пасайди. Шундай қилиб, CYP2C19 гени G681A полиморфизмининг G-аллелини ташувчанлик клопидогрел ва прасугрелнинг дезагрегантлик самарадорлигини пасайтирар экан. Клопидогрел билан терапия фонида агрегация даражаси кўрсаткичлари динамикасини, CYP2C19 генининг C-806T полиморфизмини инобатга олган холда қилинган таҳлилда С аллелини ташувчиларда спонтан агрегация даражасининг яхшигина пасайгани аниқланди: дастлабки холатда $4,27 \pm 2,86$ % бўлган кўрсаткич динамикада – $2,95 \pm 1,24$ %га пасайди ($p < 0,02$). Т аллели ташувчиларида клопидогрел билан даволаш фонида агрегация даражаси 11 мкМоль арахидон кислотаси билан индукцияланганида яхшигина юқорилади: мос равишда $2,90 \pm 2,12$ %дан $6,45 \pm 2,11$ %га ($p < 0,001$).

2-Жадвал.

Клопидогрел ва прасугрел терапиясида, CYP2C19 генининг G681A полиморфизмини инобатга олган холда, тромбоцитлар агрегацияси даражаси динамикасининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Клопидогрел		Прасугрел	
	А аллел N=12 [°]	G аллел N=60	А аллел N=19	G аллел N=57
Спонтан агрегация.	$2,89 \pm 1,03$ $1,81 \pm 0,46^{\wedge}$	$3,53 \pm 2,71$ $2,11 \pm 0,63^*$	$2,77 \pm 1,36$ $1,51 \pm 0,87^{\wedge}$	$2,81 \pm 1,46$ $1,82 \pm 0,83^*$
0,1 мкМоль АДФ	$19,93 \pm 13,79$ $29,75 \pm 9,41$	$26,07 \pm 11,97$ $28,62 \pm 16,66$	$31,71 \pm 13,24$ $30,93 \pm 11,53$	$30,88 \pm 10,48$ $42,01 \pm 11,59^*$
1,0 мкМоль АДФ	$30,02 \pm 10,58$ $30,50 \pm 13,48$	$39,21 \pm 11,88$ $43,48 \pm 26,30$	$40,87 \pm 11,13$ $38,68 \pm 12,43$	$43,91 \pm 13,30$ $44,98 \pm 11,85$
5,0 мкМоль АДФ	$32,09 \pm 15,87$ $42,29 \pm 9,38$	$40,77 \pm 16,90$ $44,96 \pm 12,90$	$55,43 \pm 20,17$ $53,74 \pm 10,19$	$51,41 \pm 16,66$ $56,45 \pm 9,91$
0,2 мг/мл коллаген	$22,29 \pm 9,12$ $22,58 \pm 0,11$	$21,56 \pm$ $13,43$ $20,56 \pm 11,25$	$21,54 \pm 10,73$ $20,23 \pm 10,83$	$18,35 \pm 12,49$ $22,24 \pm 14,37$
11 мкМоль арахидон	$2,13 \pm 0,93$ $2,63 \pm 1,76$	$2,23 \pm 1,26$ $10,21 \pm 4,11^*$	$6,22 \pm 1,11$ $2,38 \pm 1,46^*$	$5,12 \pm 1,01$ $8,97 \pm 1,77^*$
110 мМоль адреналин	$22,43 \pm 7,83$ $15,47 \pm 9,48$	$21,60 \pm 8,79$ $18,49 \pm 10,20$	$28,32 \pm 11,89$ $27,43 \pm 13,80$	$21,53 \pm 13,61$ $24,55 \pm 11,66$

Изоҳ: 1. Касрнинг суратида даводан олдинги кўрсаткичлар, махражида эса даводан кейингиси келтирилган. 2. ● – $p < 0,05$, ^- $p < 0,02$, * - $p < 0,001$ даводан олдинги ва ундан 6 ой ўтгандан кейинги фарқлар ишончлилик даражаси. 3. ° - гуруҳлар сони камлиги учун Уилкоксоннинг нопараметрик мезонидан фойдаланилган холда ҳисобланди.

Клопидогрел билан даволашдаги агрегация тезлиги динамикаси ўрганилганида, CYP2C19 гени C-806T полиморфизмининг C аллели ташувчиларида T аллели ташувчиларига қараганда спонтан агрегация тезлигининг яхшигина пасайгани кўзга ташланди (4.4-Жадвал). Демак, C аллели ташувчиларида спонтан агрегация тезлиги дастлабки ҳолатда $3,64 \pm 2,84\%$ /мин га тенг бўлгани ҳолда, динамикада $-1,99 \pm 0,51\%$ /мин га пасайди ($p < 0,001$), айни дамда T аллели ташувчиларида: мос равишда $2,43 \pm 1,32\%$ /мин ва $2,38 \pm 0,92\%$ /мин бўлгани кузатилди ($p > 0,05$). Агрегация тезлигига оид худди шунга ўхшаш манзара 110 мкМоль адреналин индукцияси фонида кузатилди. Хусусан, фақат C аллели ташувчиларида клопидогрел билан ўтказилган терапияда агрегация тезлиги сезиларли даражада пасайди: дастлабки ҳолатдаги $21,72 \pm 9,26\%$ /мин.дан динамикада $16,46 \pm 10,91\%$ /мин.гача пасайди ($p < 0,02$). Таъкидлаш керакки, фақат T аллели ташувчиларида клопидогрел билан ўтказилган терапияда 11 мМоль арахидон кислотасидан индукцияланиш фонида агрегация тезлиги яхшигина кўтарилди: дастлабки ҳолатдаги $2,87 \pm 1,16\%$ /мин.дан динамикада $-6,33 \pm 3,89\%$ /мин.гача ошди ($p < 0,02$).

ABCB1 генининг C3435T полиморфизмини инобатга олган ҳолда, клопидогрел ва прасугрел билан 6-ойлик даволашнинг қиёсий дезагрегантлик самарадорлигини ўрганишда аниқландики, клопидогрел билан даволаш фонида спонтан агрегация даражасининг сезиларли пасайиши ABCB1 генининг T аллели ташувчиларида аниқланди. Шунингдек Вилленбранд омили билан индукцияланиш фонида, ABCB1 генининг C аллели ташувчиларида, клопидогрел билан даволаш фонида агрегация даражаси жуда ҳам кўтарилди. Хусусан, 0,1 мкМоль АДФ билан индукцияланиш фонида агрегация даражаси $12,00 \pm 8,86\%$ дан динамикада $-19,19 \pm 9,84\%$ гача кўтарилди ($p < 0,001$); 1,0 мкМоль АДФ билан индукцияланиш фонида ушбу кўрсаткич дастлабки ҳолатдаги $19,92 \pm 12,65\%$ дан динамикада $-27,25 \pm 11,07\%$ гача ортди ($p < 0,001$); 1,0 мкМоль арахидон кислотаси билан индукцияланиш фонида агрегация даражаси илк ҳолатдаги $3,03 \pm 2,39\%$ дан динамикада $-5,78 \pm 3,78\%$ га кўтарилди ($p < 0,001$); Вилленбранд омили индукцияланиши фонида агрегация даражасининг катталашувиға мойиллик кузатилди: дастлабки ҳолатдаги $-71,66 \pm 10,18\%$ дан динамикадаги $-74,98 \pm 5,53\%$ гача ($p = 0,070$). ABCB1 гени C3435T полиморфизмини инобатга олинган ҳолда, прасугрел билан ўтказилган терапия фонида, 11 мМоль арахидон кислотаси билан индукциялаш фонида агрегация даражасининг яхшигина кўтарилиши ABCB1 гени C3435T полиморфизмининг C аллели ташувчиларида ҳам, T аллели ташувчиларида ҳам кузатилди. Клопидогрел билан даволаш фонида агрегация даражаси тезлигини таҳлил қилиш кўрсатишича спонтан агрегация тезлигининг ишончли тарздаги пасайишини кўрсатди ва бу ҳолат прасугрел гуруҳидан фарқли ўларок, ABCB1 генининг C3435T полиморфизмиға боғлиқ бўлмади, аксинча, ABCB1 гени C3435T полиморфизмининг T аллели ташувчиларида

спонтан агрегация тезлигининг жуда камайиши аниқланди. Бунинг асосида шундай хулоса қилиндики, ABCB1 гени C3435T полиморфизмининг C аллелини ташувчанлик ҚД фонида кўптомирли стентлаш ўтказилган ЮИК мавжуд беморларда клопидогрел ва прасугрелнинг дезагрегантлик самарадорлигини пасайтириши аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ҳар икки таққосланаётган гуруҳларда кўплаб томирларнинг шикастлангани кузатилди, аммо ҚД бор беморларда дистал жойлашган стенозлар кўпроқ учраши билан ажралиб турдилар, уларда 22,6 % учрагани холда ҚДсиз беморларда 14,5 % холларда кузатилди. ҚД коронар тизимнинг оғирроқ шикастланиш шаклларида бўлмиш В (49,1%) ва С (33,0%) турдаги стенозлари билан ассоциацияланиб учраркан. ҚДнинг узок муддатли анамнезига эга беморлар коронар тизимининг окклюзион шикастланишини ишончли тарзда кўпроқ намоён қилдилар.

1. Кўплаб томирлари шикастланган ҚДли беморларда агрегация агонистлари юборилишига нисбатан анча яққол намоён бўлган ишончли тарздаги жавоб бўлди – ҚД бўлмаган беморларга нисбатан АДФдан индукцияланган агрегация даражасининг юқори кўрсаткичи кузатилди. Тромбоцитлар спонтан агрегацияси ва коллаген-индукцияланган агрегация тезликларининг гликолизирланган гемоглобин миқдорида боғлиқлиги аниқланди.

2. Прасугрел ва клопидогрел антагрегант самарадорлигининг қиёсий таққосланишидан сўнг прасугреднинг яққол намоён бўлган ва эртароқ самара бериши аниқланди. Бунда тромбоцитлар агрегациясининг ўрганилаётган кўрсаткичларидаги энг аҳамиятли ўзгаришлар даволашнинг 12-ойига етиб кузатилди.

3. Прасугрел қабул қилган гуруҳдаги беморлар, стенокардиянинг дестабилизацияси кузатилмагани борасида ва стентлар тромбозланиши кўлами, жаррохлик реваскуляризацияси бўйича, ЮИКнинг нисбатан енгил кечиши билан ажралиб турдилар (26,9 % эмас, 14,9 % бўлиб, $\chi^2=11,4$; $p=0,001$).

5. ҚД фонида ЮИК билан касалланган кўплаб стентанган беморларда клопидогрелга резистентлик пайдо бўлишининг асосида CYP2C19 гени полиморфизми G681A аллелининг G, CYP2C19 гени полиморфизми C-806T аллелининг T ва ABCB1 гени полиморфизми C3435T аллелининг C ташувчанлиги ётади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

ЯКУББЕКОВ НАДИРБЕК ТАХИРБЕКОВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРАСУГРЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ИБС
С МНОГОСОСУДИСТЫМ СТЕНТИРОВАНИЕМ НА ФОНЕ
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ-2022

Тема докторской (PhD) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан В2019.2.PhD/Tib876

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Кардиологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cardiocenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Никишин Алексей Геннадиевич доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Юлдашев Насирджан Мухамеджанович доктор биологических наук, профессор. Аляви Бахромхон Анисханович доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Защита диссертации состоится «___» 2022 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс (99871)234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № __). Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./Факс: (99871) 234-16-67.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(реестр протокола рассылки № от «___» _____ 2022 года.)

Р. Д. Курбанов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

Г. У. Муллабаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Б.Шек

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. На сегодняшний день сахарный диабет (СД) 2 типа является актуальной проблемой для здравоохранения и общества. Это обусловлено интенсивным ростом его распространенности, так по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «в 2006 г. около 194 миллионов человек в мире страдали данной патологией, а прогнозируемая распространенность в 2025 г. составит более 300 миллионов человек»¹. Важную проблему представляет высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с СД, так у больных с развившейся нестабильной стенокардией (НС) при наличии СД за последующие пять лет в полтора раза увеличивается частота случаев инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и внезапной смерти, чем у больных с НС и без сопутствующего СД. Эффективность чрескожных вмешательств у больных ИБС и СД имеет высокую доказательную базу, но сохраняется проблема резистентности к антиагрегантам, которая обуславливает развитие ранних и поздних тромбозов стентов.

В мире осуществляется ряд научных исследований, направленных на разработку новых путей оптимизации методов лечения с целью повышения эффективности ведения больных ИБС и СД. В связи с этим приобретает актуальность определение факторов риска развития осложнений после стентирования, выявление генетических предикторов резистентности к антиагрегантам, а также оценка различных клинических и биохимических факторов развития осложнений после ЧКВ и эффективности проводимой медикаментозной терапии, направленных на раннюю диагностику и профилактику неблагоприятных исходов стентирования коронарных артерий у больных ИБС. В связи с этим, основным направлением научных исследований продолжает оставаться изучение патогенетических механизмов развития резистентности к антиагрегантам.

В нашей стране реализуются широкомасштабные меры по оказанию качественной специализированной кардиологической помощи населению и внедрению высокотехнологичных методов лечения в практическое здравоохранение. В связи с этим перед здравоохранением поставлена важная задача: «повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний, в том числе путем внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения»². В этой связи, задача по разработке мер профилактики сердечно – сосудистой смертности и инвалидизации и их внедрение в условиях первичного звена здравоохранения и других звеньях представляется весьма актуальной.

¹ Кардиоинтервенционное лечение больных сахарным диабетом 2 типа с ИБС 2008г. Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Л.Г. Нерсесьянц, Л.Р. Баркалая, И.П. Шуваев

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

Данное диссертационное исследование служит для выполнения задач, отмеченных Указом Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 гг» от 7 февраля 2017 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-4063 «О мерах по профилактике инфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования по интервенционным вмешательствам у больных ИБС и СД, изучению резистентности к антиагрегантам, а также оценке развития таких грозных осложнений, как рестеноз или тромбоз стента, осуществляются в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Kings College (Англия), Center for Cardiovascular Research Charité (Германия), Centro Cardiologico MONZINO (Италия), Institut Cardiovasculaire Paris Sud, La Clinique Saint-Hilaire (Франция) медицинский центр Калифорнии, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital (США), Kyoto University Hospital, Teikyo University Hospital (Япония), Department of Hemodynamics and Angiography – University Hospital, Department of Hemodynamics, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College (Польша), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, ФГУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина (Россия), Государственный научно-практический центр профилактической медицины (Россия).

В исследованиях TIMI 44 и TRITON-TIMI 38, GRAVITAS были получены ряд научных и практических результатов по изучению эффективности применения антиагреганта прасугреля на результаты стентирования, в том числе: доказано улучшение прогноза и качества жизни больных (From Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School); обоснована необходимость оценки отдаленных результатов и прогноза (Institut de Cardiologie and INSERM Unit 856, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris); создана тактика применения стандартов лечения и ведения пациентов после стентирования (Instytut Kardiologii, Warsaw, Poland (W.R.); Bikur Cholim Hospital, Jerusalem, Israel (S.G.); Herz-Zentrum Bad Krozingen, Bad Krozingen, Germany; Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma).

В мире по диагностике и коррекции резистентности в антиагрегантам проводятся многочисленные исследования, в том числе: применение различных видов антиагрегантов для профилактики и предупреждения развития тромбозов и рестенозов стентов, определения причин развития

рестеноза, включая иммунологические и генетические аспекты, а также ведутся разработки по выявлению маркеров неблагоприятного прогноза у реваскуляризованных пациентов.

Степень изученности проблемы. Анализ литературных данных показывает, что проведены и внедрены многочисленные научные экспериментальные и клинические исследования, посвящённые изучению процесса резистентности к антиагрегантам, в частности клопидогрелю, что в конечном итоге является причиной рестеноза коронарных артерий у больных ИБС. За последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании патогенетических механизмов развития резистентности к клопидогрелю. В частности, такими авторами, как Gurbel PH, Matetzky T, Angolillo A., Lerantalo A, Serebruanu V., Айнетдинова Д.Х., Ахмедярова Л.Б., Фролова Н.С. были определены лабораторные методы оценки агрегационной активности тромбоцитов при приёме клопидогреля и возникающие вслед за этим процессы тромбоза стента. Были определены такие факторы резистентности к клопидогрелю как, ожирение, СД, курение, генетические факторы. Но несмотря на многочисленные рандомизированные клинические исследования все еще остается ряд нерешенных вопросов по проблеме резистентности к антиагрегантам, способах его терапии и профилактики.

В Узбекистане ранее были проведены ряд исследований посвященных применению чрескожных вмешательств для реваскуляризации миокарда у больных ИБС и СД. Отечественными учеными Зуфаровым М.М., Аляви Б.А., Алимовым Д.А. оценены значимость и эффективность стентирования коронарных артерий при их многососудистом поражении во взаимосвязи с клинической формой заболевания, пола пациентов, количества пораженных сосудов, типа использованных стентов и наличия сахарного диабета (СД) 2-типа. В исследовании Юлдашева Н.П. были получены данные по эффективности реваскуляризации миокарда с использованием биорастворимых каркасов Absorb (BVS) у больных ИБС, их краткосрочные и отдаленные результаты. Но проблема резистентности к антиагрегантам на фоне СД 2 типа во взаимосвязи с молекулярно-генетическими факторами в Узбекистане ранее никем не изучалась, что подчеркивает актуальность и востребованность данной работы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнялась в рамках прикладного гранта АДСС 15.13.5 «Разработка методов многососудистого и/или стволового стентирования КА со сравнением с клинической эффективностью агрессивной медикаментозной терапией у больных с тяжелыми формами ИБС».

Целью исследования явилась оптимизация антиагрегантной терапии у больных с многососудистым стентированием и СД 2 типа с учётом полиморфизма генов, участвующих в метаболизме лекарственных

средств

Задачи исследования:

определить особенности поражения коронарного русла у больных ИБС с многососудистым стентированием и СД 2 типа;

определить особенности функциональной активности тромбоцитов у больных ИБС с многососудистым стентированием и СД 2 типа;

оценить влияние прасугреля и клопидогреля на агрегацию тромбоцитов у больных ИБС с многососудистым стентированием и СД 2 типа;

определить фармакогенетические особенности клопидогреля и прасугреля с учётом полиморфизма генов, участвующих в метаболизме лекарственных средств больных ИБС и СД 2 типа;

оценка клинического течения больных ИБС с многососудистым стентированием и СД через 6 и 12 месяцев.

Объект исследования явились 122 человек в возрасте от 30 до 70 лет, получивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии с СД 2 типа и ИБС, верифицированной по данным коронароангиографии (КАГ).

Предметом исследования являлись анамнез, физикальные данные, ангиографические характеристики, лабораторные исследования крови с определением показателей липидного обмена и агрегационной способности тромбоцитов.

Методы исследования: в исследовании были использованы клинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-генетические, ангиографические методы исследования и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

проведена комплексная оценка антиагрегантного ответа на терапию прасугрелем в зависимости от генотипа у больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий;

изучено влияние фактора Виллебранда, коллаген индуцированной агрегации и арахидон-индуцированной агрегации на агрегацию у больных с многососудистым поражением коронарных артерий у больных СД;

показаны особенности агрегационной активности тромбоцитов у больных СД с в зависимости от стажа;

болезни, уровня гликированного гемоглобина и эффективность прасугреля по сравнению с клопидогрелем;

изучена фармакогенетика прасугреля у больных СД с многососудистым поражением.

Практические результаты исследования:

Разработаны и внедрены молекулярно-генетические методы оценки резистентности к антиагрегантам после многососудистого стентирования больных ИБС и СД 2 типа;

Выявлены генетические и клинические предикторы неблагоприятного прогноза в отношении клинического ухудшения течения ИБС у больных

после многососудистого стентирования, учёт которых будет способствовать снижению летальности и улучшению качества жизни данной категории больных.

Достоверность полученных результатов обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода и методов, достаточностью количества больных, а также обработкой цифровых данных клинико-биохимических, инструментальных, ангиографических исследований с использованием современных статистических методов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что результаты проведенного исследования выявили ангиографические, молекулярно-генетические особенности при ассоциации ИБС и СД 2 типа и до интервенционного вмешательства определить тактику выбора эффективного и безопасного антиагреганта. Позволили более дифференцированно и индивидуально определять стратегию интракоронарного стентирования с учетом большого количества самых разнообразных факторов, влияющих на развитие рестеноза в ближайшем и отдаленном периодах после проведенного ЧКВ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработаны конкретные рекомендации по выбору антиагреганта после проведения чрескожных вмешательств, направленные на снижение риска тромбозов и рестенозов стентов, и в конечном итоге на снижение летальности и улучшение качества жизни данных больных.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования – изучение сравнительной эффективности прасугреля и клопидогреля на агрегационную активность тромбоцитов у больных ИБС и СД оформлены и утверждены методические рекомендации на тему: «Особенности антиагрегантной терапии у больных сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/253 от 22 июля 2020г.). Данная методическая рекомендация обеспечила возможность прогнозирования риска развития резистентности к клопидогрелю у больных ИБС и СД 2 типа, подвергшихся многососудистому стентированию, а также оптимизацию методов лечения.

Полученные научные результаты по исследованию сравнительной эффективности прасугреля и клопидогреля на агрегационную активность тромбоцитов у больных ИБС и СД внедрены в практическое здравоохранение, в частности в Сырдарьинский кардиодиспансер и Ташкентский областной кардиодиспансер (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/181 от 09 октября 2020 г.).

Результаты внедрения способствовали оптимизации раннего определения резистентности к антиагрегантам, а также оптимизации профилактики осложнений у больных ИБС после стентирования коронарных артерий.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, из них 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, дается характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость и внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние проблемы ведения больных ИБС с СД 2 типа**», состоящей из шести подглав, автор дает оценку особенностям поражения коронарного русла, агрегационной активности тромбоцитов, течения ИБС у больных на фоне СД 2 типа, а также приводит обзор клинических исследований по ангиопластике и особенностям антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методы исследования**» приведены общая характеристика пациентов, вошедших в данное исследование, описана концепция и методология исследования. Научная работа велась в виде проспективного исследования. В исследование было включено 122 пациента с ИБС и СД 2 типа (69 мужчин и 53 женщин), в возрасте от 38 до 72 лет. Средний возраст больных составил $61,83 \pm 19,5$ лет.

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациентов ИБС сахарного диабета 2 типа; стенокардия и/или объективные признаки ишемии миокарда; наличие гемодинамически значимых ($>50\%$ по диаметру) стенозов основных эпикардиальных коронарных артерий; первичный характер сужения нативных коронарных артерий, многососудистый характер поражения.

Критериями исключения из исследования: СД в стадии декомпенсации, острые состояния при СД, требующие госпитализации в ОИТ, диабетические микро и макроангиопатии в терминальной стадии, заболевания печени и

почек в стадии декомпенсации, ОНМК с анамнезом менее 6 мес, ХСН в стадии декомпенсации, онкологические процессы, заболевания щитовидной железы, возраст старше 70 лет, аллергические реакции на антиагреганты, прием клопидогреля или прасугреля до поступления в стационар, однососудистое поражение коронарного русла, кровоточащие язвы ЖКТ. Средний стаж по СД составил $8,3 \pm 5,7$ лет. При этом у 10 (8,2%) СД был выявлен впервые при данной госпитализации, у 24 (19,7%) больных длительность СД составила менее 10 лет, у 78 (63,4%) больных анамнез по СД был более 10 лет. Нестабильные формы ИБС были диагностированы у 42 (34,5%) больных, стабильная стенокардия у 20 (16,4%) пациентов, острый ИМ с зубцом Q выявлялся у 44 (36%) больных, без зубца Q у 16 (13,1%) больных, ПИКС диагностировался у 55 (45%) больных. АГ в анамнезе имели 97 (79,5%) пациентов, ожирением страдали 48 (39,3%) больных. 32 (26,2%) больных курили. ДЛП выявлена у 101 (82,7%) больных. У 59 (48,3%) больных диагностирована ХБП, при этом 53 (43,5%) больных имели II-III стадию. Признаки ХСН по классификации NYHA имели 78 (63,9%) больных. ХСН I ФК имели 33 (27%) больных, II ФК – 28 (22,9%) больных, III – 17 (13,9%) больных, соответственно. Анализ принимаемых препаратов до поступления в стационар показал следующее: иАПФ или блокаторы АР II принимали 74 (60,6%), статины 96 (78,3%), бета-блокаторы – 89 (72,9%) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) 122 (100%) больных.

Для проведения сравнительной оценки данных коронарографии и ААТ нами была отобрана группа больных со сходными клиническими и ангиографическими характеристиками, но без СД.

Всем пациентам при поступлении проводили оценку клинико-гемодинамических параметров, одновременно до назначения антиагрегантов проводили забор крови на оценку биохимических показателей и определение ААТ. После осуществления вышеуказанных исследований пациенты были рандомизированы на 2 группы – приема клопидогреля (К) и прасугреля (П) в зависимости от рандомизации. Перед проведением КАГ пациентам давали нагрузочную дозу К (600 мг) или П (60 мг). После стентирования пациенты в зависимости от рандомизации переводились на поддерживающую дозу К (75 мг) и П (10 мг). Все исследования в дальнейшем проводились через 6 и 12 месяцев наблюдения. Всем пациентам на этапах исследования проводились суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, тредмил-тест, ЭхоКС и оценка липидного спектра, молекулярно-генетические исследования.

В исследовании были классифицированы «мягкие» и «жесткие» конечные точки (КТ).

К «мягким» КТ относили: в данном случае пациенты не выбывали из исследования

- Малые кровотечения, потребовавшие замены антиагреганта
- Дестабилизация стенокардии (возобновление стенокардии и/или объективных признаков ишемии), потребовавшая госпитализации
- Тромбозы стентов, потребовавшие замены антиагреганта

К «жестким» КТ, когда пациент выбывал из исследования относили:

- Смерть по сердечным и несердечным причинам
- Хирургическая реваскуляризация больных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ «STATISTICA 6». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Собственные результаты исследования**» приводятся особенности поражения коронарного русла, ААТ у больных СД 2 типа, сравнительная оценка влияния двух антиагрегантов на ААТ, клиническое течение заболевания, а также фармакогенетические аспекты развития резистентности к клопидогрелю.

Как показал сравнительный анализ ААТ больных с СД2 типа и без него, группы достоверно различались по выраженности ААТ. Так, в группе больных с СД, степень и скорость агрегации тромбоцитов при индукции 0,1 мкмоль АДФ составили соответственно $13,3 \pm 8,5$ о.е и $26,2 \pm 11\%$ мин, тогда как в группе без СД эти же показатели составили соответственно $7,2 \pm 6,7$ о.е и $14,6 \pm 12,9\%$ мин ($p = 0,0008$ и $p = 0,0005$). В группе с СД, показатель степени агрегации составил $20,2 \pm 11,9$ о.е, тогда как в группе без СД степень агрегации была равна $10 \pm 8,6$ о.е. ($p = 0,0001$), скорость агрегации составила $36,6 \pm 13,4\%$ мин и $22,1 \pm 15,8$ в группах с и без СД, соответственно ($p = 0,0004$). Степень агрегации у больных с СД составила $31,5 \pm 13,1$ о.е, тогда как в группе без СД она была достоверно ниже и составила $21,7 \pm 13,2$ о.е. ($p = 0,003$). Анализ уровня фактора Виллебранда показал достоверно его высокий уровень в группе с СД, где он составил $96,3 \pm 28,6\%$ против $65,8 \pm 20,1\%$ в группе без СД ($p = 0,004$). Изучение ААТ в зависимости от уровня гликированного гемоглобина показало существенную разницу между показателями агрегации, более выраженные в группе с показателем гликированного гемоглобина 7% и выше, но достоверных различий достигали два параметра. Так, скорость спонтанной агрегации в группе больных с гликированным гемоглобином 7% и выше, составил $4,9 \pm 0,8\%$ мин, тогда как в группе с уровнем гликированного гемоглобина ниже 7 этот показатель составил $2,4 \pm 0,9$ ($p = 0,04$). Аналогично показатель скорости коллаген индуцированной агрегации также демонстрировал достоверное превалирование в группе с уровнем гликированного гемоглобина и составил $24,3 \pm 1,96\%$ мин против $15,4 \pm 2,85\%$ мин в группе с гликированным гемоглобином ниже 7% ($p = 0,01$). Кроме этого, выявлена корреляционная связь между спонтанной агрегацией и гликированным гемоглобином ($r = 0,37$ $p = 0,014$). Анализ ААТ у больных с СД в зависимости от стажа заболевания также выявил достоверные различия между сравниваемыми группами. Так, степень коллаген индуцированной агрегации тромбоцитов в группе с СД длительностью более 10 лет составила $43,7 \pm 4,5$ о.е. против $25,98 \pm 3,9$ о.е в группе с СД длительностью менее 10 лет ($p = 0,003$). Степень индуцированной арахидоновой кислотой агрегации тромбоцитов составила $4,6 \pm 0,7$ о.е. в

группе СД длительностью более 10 лет и 2.15 ± 0.4 о.е. в группе с СД длительностью менее 10 лет ($p=0,002$). Скорость спонтанной агрегации в группе со стажем СД более 10 лет составила 4.1 ± 0.5 против 2.28 ± 0.3 в группе со стажем менее 10 лет ($p=0,002$). Скорость адреналин индуцированной агрегации тромбоцитов была достоверно выше в группе с длительным стажем СД - $25.8 \pm 3.0\%$ мин против $18.4 \pm 2.1\%$ мин в группе с длительностью СД менее 10 лет ($p=0,04$). Сравнительный анализ показателя фактора Виллебранда также выявил достоверно высокие значения в группе с длительным стажем СД - 88.0 ± 4.3 против 75.8 ± 3.9 в группе со стажем менее 10 лет ($p=0,03$).

Как показал сравнительный анализ ангиографических данных группы с СД и без него, пациенты не различались по количеству встречаемости стенозов. Так в группе с СД у 122 больных было выявлено 424 стенозов, тогда как в группе без диабета 234 стеноза. При этом число стенозов на 1 пациента составило в группе с СД 3,4, а в группе без СД 3,6. Числе стенозов в расчете на одну коронарную артерию составило 1,9 в группе с СД и 1,2 в группе без СД. Оклюзия была выявлена в 18,4% случаев в группе СД и 17,5% в группе без СД ($\chi^2=0,07$; $p=0,7$). Сравнимые группы достоверно различались по частоте выявляемости дистальных поражений коронарного русла. Так, в группе больных с СД поражение дистальных артерий наблюдалось в 96 (22,6%) случаях, тогда как в группе без СД дистальное поражение встречалось в 34 (14,5%) случаях ($\chi^2=6,4$; $p=0,01$). Сравнительный анализ частоты встречаемости поражения различных бассейнов в зависимости от наличия СД, показал достоверные различия между сравниваемыми группами. Так, поражение ПНА по типу А чаще наблюдалось в группе больных без СД, нежели с СД - 12,4% против 6,4% ($\chi^2=6,7$; $p=0,01$), тогда как поражение ПНА по типу В и С достоверно чаще наблюдалось в группе с СД и составило 14,2% и 11,6%, соответственно против 7,7% ($\chi^2=5,4$; $p=0,02$) и 5,9% ($\chi^2=4,7$; $p=0,02$) в группе больных без СД. Так называемый благоприятный тип поражения (А) ОВ достоверно чаще наблюдался у больных без СД - 11,9% против 4,8% в группе с СД ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и при оценке степени поражения ПКА. Так, тип А достоверно чаще наблюдался в группе больных с СД и составил 18,4% против 5,2% против частоты поражения в группе без СД ($\chi^2=28$; $p<0,001$). В то же время, поражение ПКА по типу С чаще отмечалось в группе больных с СД, нежели без СД - 9,9% и 3,8%, соответственно ($\chi^2=8,5$; $p=0,004$). Сравнительный анализ поражения ПрА так же выявил достоверно частое поражение по типу А у больных без СД в сравнении с группой с СД - 4,3% против 1,1%, соответственно ($\chi^2=6,1$; $p=0,01$). Всем 122 пациентам вошедшим в исследование было проведено одномоментное ЧКВ. Всего простентировано 318 стенозов из 424 пораженных (75%). Это составляет примерно 2,6 стента на одного пациента.

Согласно протоколу исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от приема клопидогреля 75 мг в сутки и прасугреля 10 мг в

сутки. Обе группы пациентов принимали антиагрегант ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки. Нами была проведена оценка динамики стенокардии до и непосредственно после стентирования. Итак, после стентирования ни у одного пациента из группы с НС не наблюдалось симптомов, характерных для данного вида ИБС. В группе больных с ФК III, симптомы сохранялись у 2 из 7 больных, а в группе с ФК IV симптомы стенокардии продолжали выявляться у 1 из 13 пациентом. РПИС стенокардия сохранялась у 9 больных из 33, а безболевого ишемия миокарда у 24 из 69 пациентов.

К 6 месяцу наблюдения 6 (5,6%) больных умерло от ССЗ, из них по 3 случая в группе К и П ($\chi^2=0,67$; $p=0,9$). По другим причинам умерло 3 (2,8%) больных, из них в группе К 2 пациентов и 1 пациент в группе П ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$). АКШ была показана к 6 месяцу 5 (4,6%) пациентам, в связи с чем, из группы К выбыло 3 (5,7%) и группы П 2 (3,6%) больных ($\chi^2=0,27$; $p=0,6$). Малое кровотечение наблюдалось в группе П у 3 (5,4%) больных. У 1 (1,9%) пациента из группы К, к 6 месяцу возникла клиника тромбоза стента, что потребовало перевода этого пациента в группу П. В связи с возобновлением стенокардии к 6 месяцу наблюдения были госпитализированы 16 (14,9%) больных, из них 14 (26,9%) из группы К и 2 (3,6%) из группы П ($\chi^2=11,4$; $p=0,001$). Таким образом, в группе пациентов, принимавших П, наблюдалось относительно благополучное течение ИБС, что демонстрируется достоверно низкой частотой дестабилизации стенокардии.

К 12 месяцу наблюдения по причине смерти от других причин выбыло 6 (5,5%), при этом из группы К – 4 (8,4%) больных, из группы П – 2 (3,7%) больных ($\chi^2=0,93$; $p=0,4$). Госпитализация в связи с дестабилизацией стенокардии потребовалась 6 (5,9%) больных, из них 4 (8,4%) из группы К и 2 (3,8%) из группы П ($\chi^2=0,93$; $p=0,4$).

Изучение динамики ААТ в сравниваемых группах показал, что к 6 месяцу показатель степени спонтанной агрегации в группе клопидогреля снизился на 7,14%, а в группе прасугреля на 8,5%, к концу года данная тенденция сохранялась, а в группе пациентов даже отмечалось незначительное ее возрастание, но необходимо отметить, что данная динамика носила недостоверный характер. Данные, полученные в отношении АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов показали достаточный антиагрегантный эффект в обеих сравниваемых группах. Так, в группе К на 6 месяц наблюдения отмечалось уменьшение 0,1 мкмоль АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов на 18,4%, а в группе П на 25%, при этом динамика в группе П носила достоверный характер ($p<0,05$). К 12 месяцам лечения наблюдалось дальнейшее снижение данного показателя на 24% в группе К и 31% в группе П ($p<0,05$). 1,0 мкмоль АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов показала невыраженный результат на 6 месяце наблюдения, где отмечалось ее снижение в группе К на 8,5%, а в группе П недостоверное ее возрастание на 2,8%. ААТ, индуцированная 5 мкмоль АДФ в группе К к 6 мес лечения недостоверно снизилась на 8,6%, а к 12 мес

данный показатель достоверно уменьшился на 15,9% ($p < 0,05$). В группе П достоверная динамика данного показателя прослеживалась на 12 мес лечения и достигла 13,8% ($p < 0,05$). Анализ динамики степени агрегации тромбоцитов, индуцированной 0,2 мг/мл коллагена не выявил достоверной динамики в группе К, тогда как в группе П снижение данного показателя составило – 14,1% и 21,7%, соответственно 6 и 12 месяцам лечения ($p < 0,05$). Положительная динамика наметилась и в показателе степени агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой, более выраженная в группе К, но различия в группах были недостоверными. Так, в группе К данный показатель достоверно снизился на 37% и 33% ($p < 0,05$) к 6 и 12 месяцу наблюдения, тогда как в группе П на 24% и 34,2%, соответственно срокам наблюдения ($p < 0,05$).

Изучена распространенность полиморфизмов генов систем транспортера и биотрансформации антиагрегантных препаратов (G681A полиморфизм гена CYP2C19 и C-806T полиморфизм гена CYP2C19) у 41 больного с многососудистым поражением и сахарным диабетом. Распространенность генотипов и аллелей G681A (rs 4244285) и C-806T (rs 12248560) полиморфизмов гена CYP2C19 у больных имела статистически значимые различия. При этом отмечалось достоверное накопление GG-генотипа и G-аллеля G681A (rs 4244285) и CC-генотипа и C-аллеля C-806T (rs 12248560) полиморфизмов гена CYP2C19 ($p < 0,001$). Проведенный анализ выявил, что среди больных с многососудистым поражением и СД чаще встречались нормальные метаболизаторы антиагрегантных препаратов, а медленные и плохие метаболизаторы встречались редко. С целью изучения сравнительной дезагрегантной эффективности 6-ти месячной терапии клопидогрелем и прасугрелем с учетом G681A полиморфизма гена CYP2C19 обследованы 36 и 38 больных ИБС с многососудистым стентированием на фоне сахарного диабета, соответственно в группе терапии клопидогрелем и прасугрелем. В связи с малочисленностью выборки был проведен аллельный анализ эффективности клопидогреля и прасугреля с учетом G681A полиморфизма гена CYP2C19. Анализ динамики показателей степени агрегации на фоне терапии клопидогрелем с учетом G681A полиморфизма гена CYP2C19 выявил преимущества у носителей А аллеля в сравнении с носителями G аллеля. Было показано, что степень и скорость спонтанной агрегации значительно снижалась на терапии клопидогрелем у носителей А аллеля G681A полиморфизма гена CYP2C19. Аналогичная картина прослеживалась на терапии прасугрелем у носителей А аллеля G681A полиморфизма гена CYP2C19 дезагрегантная эффективность была лучше, в частности, значительно снижалась степень и скорость спонтанной агрегации, а также степень и скорость агрегации на фоне индукции 11 мкМоль арахидоновой кислоты. Таким образом, носительство G-аллеля G681A полиморфизма гена CYP2C19 снижает дезагрегантную эффективность клопидогреля и прасугреля. Анализ динамики показателей степени агрегации на терапии клопидогрелем с учетом C-806T полиморфизма гена CYP2C19

выявил значительное снижение степени спонтанной агрегации у носителей С аллеля: исходно составив $4,27 \pm 2,86\%$, в динамике – $2,95 \pm 1,24\%$ ($p < 0,02$). У носителей Т аллеля на фоне терапии клопидогрелем значительно увеличилась степень агрегации на фоне индукции 11 мкМоль арахидоновой кислоты: $2,90 \pm 2,12\%$ и $6,45 \pm 2,11\%$ соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1.

Сравнительный анализ динамики степени агрегации тромбоцитов на терапии клопидогрелем и прасугрелем с учетом G681A гена CYP2C19

Показатели	Клопидогрель		Прасугрель	
	А аллель N=12 [°]	Г аллель N=60	А аллель N=19	Г аллель N=57
Спонтанная агрегация. о.е.	$1,32 \pm 0,25$ $1,13 \pm 0,17^{\bullet}$	$1,37 \pm 0,43$ $1,31 \pm 0,36^{\wedge}$	$1,11 \pm 0,18$ $0,93 \pm 0,08^{\wedge}$	$1,30 \pm 0,45$ $1,50 \pm 0,53$
Спонтанная агрегация	$4,75 \pm 2,89$ $2,47 \pm 0,97^{\wedge}$	$3,88 \pm 1,31$ $3,30 \pm 1,94$	$2,66 \pm 1,23$ $2,08 \pm 2,65$	$3,58 \pm 2,63$ $3,31 \pm 2,25$
0,1 мкМоль АДФ	$8,99 \pm 7,81$ $10,26 \pm 7,38$	$20,81 \pm 8,61$ $20,72 \pm 9,20$	$16,86 \pm 8,93$ $15,77 \pm 6,28$	$17,94 \pm 9,93$ $19,99 \pm 6,46$
1,0 кМоль АДФ	$21,46 \pm 13,92$ $21,11 \pm 8,87$	$22,88 \pm 14,08$ $25,11 \pm 9,62$	$24,57 \pm 15,22$ $22,24 \pm 13,26$	$25,48 \pm 15,52$ $28,85 \pm 9,93$
5,0 мкМоль АДФ	$31,09 \pm 15,22$ $30,53 \pm 14,10$	$32,64 \pm 15,21$ $36,38 \pm 13,90$	$36,24 \pm 9,68$ $35,87 \pm 10,38$	$37,30 \pm 12,69$ $41,54 \pm 11,41$
0,2 мг/мл коллаген	$42,79 \pm 20,81$ $42,97 \pm 17,81$	$45,05 \pm 20,58$ $43,25 \pm 18,29$	$40,62 \pm 25,99$ $39,33 \pm 16,23$	$41,84 \pm 21,72$ $46,06 \pm 15,56$
11 мкМоль арахидон	$2,68 \pm 1,98$ $2,37 \pm 4,07$	$2,47 \pm 1,75$ $6,34 \pm 3,47^*$	$5,89 \pm 1,01$ $1,65 \pm 0,55^*$	$6,22 \pm 4,19$ $8,71 \pm 4,69^{\wedge}$
110 мМоль адреналин	$36,98 \pm 15,14$ $35,13 \pm 13,34$	$36,73 \pm 15,68$ $35,34 \pm 21,73$	$30,21 \pm 18,19$ $28,69 \pm 20,30$	$32,43 \pm 19,20$ $38,05 \pm 18,79$
Фактор Виллебранда	$71,78 \pm 11,13$ $71,69 \pm 5,50$	$72,03 \pm 11,41$ $75,16 \pm 5,19$	$76,92 \pm 7,87$ $76,40 \pm 8,19$	$78,22 \pm 6,45$ $78,03 \pm 6,76$

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. \bullet – $p < 0,05$, \wedge – $p < 0,02$, * – $p < 0,001$ достоверность различий до лечения и через 6 месяцев лечения. 3. $^{\circ}$ – с учетом малочисленности подгрупп расчеты проведены с использованием непараметрического критерия Уилкоксона.

Изучение динамики скорости агрегации на терапии клопидогрелем показало значительное снижение скорости спонтанной агрегации у носителей С аллеля С-806Т полиморфизма гена CYP2C19 в сравнении с носителями Т аллеля (таблица 4.4). Так, скорость спонтанной агрегации у носителей С аллеля исходно составила $3,64 \pm 2,84\%/мин$, в динамике – $1,99 \pm 0,51\%/мин$ ($p < 0,001$), тогда как у носителей Т аллеля: $2,43 \pm 1,32\%/мин$ и $2,38 \pm 0,92\%/мин$ соответственно ($p > 0,05$). Аналогичная картина была отмечена по скорости агрегации на фоне индукции 110 мкМоль адреналина. В частности, только у носителей С аллеля на терапии клопидогрелем значительно снизилась скорость агрегации: $21,72 \pm 9,26\%/мин$ исходно и $16,46 \pm 10,91\%/мин$ в динамике ($p < 0,02$). Следует отметить, что только у носителей Т аллеля на терапии клопидогрелем значительно повысилась скорость агрегации на фоне

индукции 11 мМоль арахидоновой кислоты: исходно составив $2,87 \pm 1,16$ %/мин, в динамике – $6,33 \pm 3,89$ %/мин ($p < 0,02$).

Таблица 2.

Сравнительный анализ динамики скорости агрегации тромбоцитов на терапии клопидогрелем и прасугрелем с учетом G681A гена CYP2C19

Показатели	Клопидогрель		Прасугрель	
	А аллель N=12 [°]	Г аллель N=60	А аллель N=19	Г аллель N=57
Спонтанная агрегация.	$2,89 \pm 1,03$ $1,81 \pm 0,46^{\wedge}$	$3,53 \pm 2,71$ $2,11 \pm 0,63^*$	$2,77 \pm 1,36$ $1,51 \pm 0,87^{\wedge}$	$2,81 \pm 1,46$ $1,82 \pm 0,83^*$
0,1 мкМоль АДФ	$19,93 \pm 13,79$ $29,75 \pm 9,41$	$26,07 \pm 11,97$ $28,62 \pm 16,66$	$31,71 \pm 13,24$ $30,93 \pm 11,53$	$30,88 \pm 10,48$ $42,01 \pm 11,59^*$
1,0 мкМоль АДФ	$30,02 \pm 10,58$ $30,50 \pm 13,48$	$39,21 \pm 11,88$ $43,48 \pm 26,30$	$40,87 \pm 11,13$ $38,68 \pm 12,43$	$43,91 \pm 13,30$ $44,98 \pm 11,85$
5,0 мкМоль АДФ	$32,09 \pm 15,87$ $42,29 \pm 9,38$	$40,77 \pm 16,90$ $44,96 \pm 12,90$	$55,43 \pm 20,17$ $53,74 \pm 10,19$	$51,41 \pm 16,66$ $56,45 \pm 9,91$
0,2 мг/мл коллаген	$22,29 \pm 9,12$ $22,58 \pm 0,11$	$21,56 \pm 13,43$ $20,56 \pm 11,25$	$21,54 \pm 10,73$ $20,23 \pm 10,83$	$18,35 \pm 12,49$ $22,24 \pm 14,37$
11 мкМоль арахидон	$2,13 \pm 0,93$ $2,63 \pm 1,76$	$2,23 \pm 1,26$ $10,21 \pm 4,11^*$	$6,22 \pm 1,11$ $2,38 \pm 1,46^*$	$5,12 \pm 1,01$ $8,97 \pm 1,77^*$
110 мМоль адреналин	$22,43 \pm 7,83$ $15,47 \pm 9,48$	$21,60 \pm 8,79$ $18,49 \pm 10,20$	$28,32 \pm 11,89$ $27,43 \pm 13,80$	$21,53 \pm 13,61$ $24,55 \pm 11,66$

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. ● – $p < 0,05$, [^] – $p < 0,02$, * – $p < 0,001$ достоверность различий до лечения и через 6 месяцев лечения. 3. [°] – с учетом малочисленности подгрупп расчеты проведены с использованием непараметрического критерия Уилкоксона.

При изучении сравнительной дезагрегантной эффективности 6-ти месячной терапии клопидогрелем и прасугрелем с учетом С3435Т полиморфизма гена ABCB1 было отмечено, что степень спонтанной агрегации на фоне терапии клопидогрелем значительно уменьшалась в группе носителей Т аллеля гена ABCB1. Следует отметить, что на фоне индукции 0,1 мкМоль АДФ, 1,0 мкМоль АДФ, 11 мМоль арахидоновой кислоты, а также фактора Вилленбранда значительно повышалась степень агрегации на терапии клопидогрелем у носителей С аллеля гена ABCB1. В частности, степень агрегации на фоне индукции 0,1 мкМоль АДФ исходно составила $12,00 \pm 8,86$ %, в динамике – $19,19 \pm 9,84$ % ($p < 0,001$); степень агрегации на фоне индукции 1,0 мкМоль АДФ исходно составила $19,92 \pm 12,65$ %, в динамике – $27,25 \pm 11,07$ % ($p < 0,001$); степень агрегации на фоне индукции 1,0 мкМоль арахидоновой кислоты исходно составила $3,03 \pm 2,39$ %, в динамике – $5,78 \pm 3,78$ % ($p < 0,001$); на фоне индукции фактора Вилленбранда прослеживалась тенденция увеличения степени агрегации: исходно – $71,66 \pm 10,18$ %, в динамике – $74,98 \pm 5,53$ ($p = 0,070$). На фоне терапии прасугрелем с учетом С3435Т полиморфизма гена ABCB1 было отмечено значительное повышение степени агрегации на фоне индукции 11 мМоль арахидоновой кислоты как у носителей С аллеля, так и у носителей Т аллеля С3435Т полиморфизма гена ABCB1. Анализ динамики скорости агрегации на фоне

терапии клопидогрелем показал достоверное снижение скорости спонтанной агрегации независимо от С3435Т полиморфизма гена АВСВ1 в отличие от группы прасугреля, где было отмечено значительное снижение скорости спонтанной агрегации у носителей Т аллеля С3435Т полиморфизма гена АВСВ1, на основании чего был сделан вывод, что носительство С аллеля С3435Т полиморфизма гена АВСВ1 снижает дезагрегантную эффективность и клопидогреля, и прасугреля у больных ИБС с многососудистым стентированием на фоне сахарного диабета.

ВЫВОДЫ

1. Многососудистое поражение отмечалось в обеих сравниваемых группах, однако больные с СД отличались частотой дистальных стенозов, которые отмечались в 22,6% случаях против 14,5% в группе без СД. СД достоверно чаще ассоциировался с морфологически неблагоприятным поражением коронарного русла типа В (49,1%) типа С (33,0%) стенозов. Больные с более длительным анамнезом СД достоверно чаще демонстрировали окклюзионные поражения коронарного русла.

2. У больных с многососудистым поражением коронарных артерий с сахарным диабетом выявлен достоверно более выраженный ответ на введение агонистов агрегации – выраженная АДФ индуцированная скорость и степень агрегации по сравнению с группой больных без СД; выявлена достоверная зависимость показателей скорости спонтанной агрегации и скорости коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от уровня гликолизированного гемоглобина.

3. Сравнительный анализ антиагрегантных свойств прасугреля и клопидогреля выявила более выраженный и ранний эффект прасугреля на ингибирование агрегации. При этом наиболее значимые изменения в изучаемых показателях агрегации тромбоцитов наблюдались к 12 месяцу лечения.

4. Группа больных, принимавших Прасугрель характеризовалась относительно более благополучным течением ИБС, в плане дестабилизации стенокардии (14,9 против 26,9% $\chi^2=11,4$; $p=0,001$), частоте тромбоза стентов, необходимой хирургической реваскуляризации.

5. В основе резистентности к клопидогрелю и прасугрелю лежит носительство А аллеля G681А полиморфизма гена СУР2С19 и С аллеля С-806Т полиморфизма гена СУР2С19 у больных ИБС с многососудистым стентированием на фоне сахарного диабета. При этом носителям G аллеля G681А полиморфизма гена СУР2С19 и Т аллеля С-806Т полиморфизма гена СУР2С19 предпочтительнее назначение в качестве дезагрегантной терапии прасугреля.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. Tib.64.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

YAKUBBEKOV NADIRBEK TAXIRBEKOVICH

**EFFICIENCY OF PRASUGREL IN PATIENTS WITH CAD WITH
MULTIVESSEL STENTING ON THE BACKGROUND OF DIABETES
MELLITUS**

14.00.06 - Cardiology

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

TASHKENT - 2022

The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2019.2.PhD/Tib876.

The doctoral dissertation was carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.cardiocenter.uz and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Nikishin Alexey Gennadievich**
Doctor of Medical Sciences.

Official opponents: **Yuldashev Nasirjan Mukhamedjanovich**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Alavi Bahromkhon Anishanovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Republican scientific center of emergency medical care**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «____»_____ 2022, at____ at the meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (Address: 4, Osiyo str., MirzoUlugbek district, 100052 Tashkent. Tel./Fax (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (registered under No.____). Address: (4, Osiyo str., MirzoUlugbek district, 100052 Tashkent. Tel./Fax (99871) 234-16-67

The abstract of dissertation was distributed on «____»_____ 2022.
(Registry record №____ dated «____»_____ 2022).

R.D.Kurbanov

Chairmen of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Academician

G.U. Mullabaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.B.Shek

Chairmen of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (annotation of PhD dissertacion)

The aim of the research work optimization of antiplatelet therapy in patients with multivessel stenting and type 2 diabetes taking into account the polymorphism of genes involved in drug metabolism.

The object of the research work there were 122 people aged from 38 to 70 years old who received treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology with type 2 diabetes and coronary artery disease, verified by coronary angiography.

The scientific novelty of the research work is as follows:

A comprehensive assessment of the antiplatelet response to therapy with Prasugrel, depending on the genotype, in patients with coronary artery disease with multivessel coronary artery disease was carried out;

studied the effect of von Willebrand factor, collagen-induced aggregation and arachidone-induced aggregation on aggregation in patients with multivessel coronary artery disease in patients with diabetes;

shows the features of platelet aggregation activity in patients with diabetes mellitus, depending on the length of service disease, glycated hemoglobin levels, and the effectiveness of prasugrel versus clopidogrel;

studied the pharmacogenetics of prasugrel in patients with diabetes mellitus with multivessel disease.

Implementation of the research results.

According to the results of a scientific study - the study of the comparative efficacy of prasugrel and clopidogrel on platelet aggregation activity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus, guidelines were drawn up and approved on the topic: "Peculiarities of antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No.8n -z/253dated July 22,2020). This methodological recommendation made it possible to predict the risk of developing clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes who underwent multivessel stenting, as well as to optimize treatment methods.

The obtained scientific results on the study of the comparative effectiveness of prasugrel and clopidogrel on platelet aggregation activity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus have been introduced into practical health care, in particular, in the Syrdarya cardiac dispensary and the Tashkent regional cardiac dispensary (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No.8n-d/181 dated October 09,2020).

The results of the implementation helped to optimize the early determination of resistance to antiplatelet agents, as well as to optimize the prevention of complications in patients with coronary artery disease after stenting of the coronary arteries.

The structure and scope of the dissertation.

The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 106 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность антиагрегантной терапии у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа // Кардиология Узбекистана. 2019 – №3 – С. 86–91 (14.00.00; №10)

2. Якуббеков Н.Т. Агрегация тромбоцитов у больных с многососудистым поражением коронарного русла на фоне сахарного диабета // Кардиореспираторный журнал. Самарканд, 2021 – №2 – С. 99 –103 (14.00.00; (23) Scientific journal IF-6.02)

3. Якуббеков Н.Т., Никишин А.Г. Особенности поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Журнал клинической и теоретической медицины. Ташкент, 2021 – №2 – С. 72-76 (14.00.00; №3)

4. Yakubbekov N.T., Nikishin Alexey Gennadievich. Indicators of plate aggregation in patients with multivessel coronary lesions and diabetes mellitus // European Journal of Molecular medicine. Berlin, Germany. 2021-Vol-1-№4p. 22-28 (14.00.00 (23) Scientific journal IF-7.0).

5. Nikishin A.G., Yakubbekov N.T. The effect of genetic polymorphisms on the effectiveness of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease and with type 2 diabetes mellitus // Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. 2021-Vol-10, 14 p.4-10 (14.00.00(15) Directory of Research Journals Indexing)

II бўлим (II часть, II part)

6. Якуббеков Н.Т., Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Срождидинова Н.З. Влияние генетических полиморфизмов на агрегационную эффективность у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа // Российский национальный конгресс. “Кардиология 2020 новые вызовы и решения” – С. 340.

7. Якуббеков Н.Т., Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Срождидинова Н.З. Агрегационная активность тромбоцитов при сахарном диабете 2 типа // VIII Евразийский конгресс кардиологов 2020 - Россия. Москва. С. 12.

8. Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т. Angiographic characteristics of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes // cutting edge – science –2021 – США – С. 21.

9. Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т. Особенности поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом //

Международная конференция “Иновационное развитие науки и образования” 2021 – Казахстан. С. 63.

10. Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т. Агрегация тромбоцитов у больных с многосодистым поражением коронарного русла на фоне сахарного диабета // “Научные идеи молодых ученых” – Польша – 2021. С. 29.

11. Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т. Особенности антиагрегантной терапии у больных сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий // методические рекомендации, Ташкент - 2020 – С.102 .

Автореферат «_____» журнали
тахририяида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 1/22.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.