

Аяви А.Л.
Ходжанова Ш.И.

**ЮРАК ИШЕМИК
КАСАЛЛИГИ МАВЖУД
БЕМОРЛАРДА АСПИРИНГА
РЕЗИСТЕНТЛИК ҲОЛАТИ:
КЛИНИК ВА ПАТОГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

Монография

ТОШКЕНТ - 2023

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

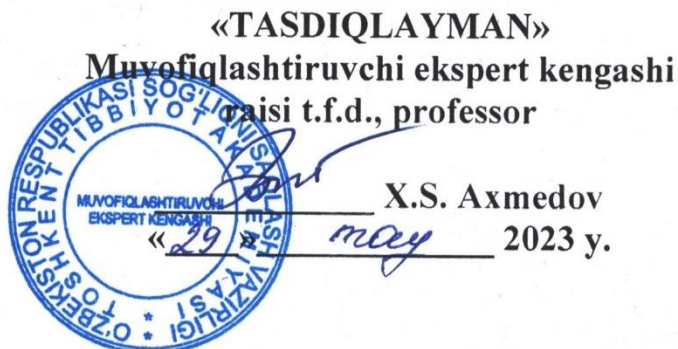
**Аляви Анис Лютфуллаевич
Ходжанова Шахноза Искандаровна**

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА
АСПИРИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК ҲОЛАТИ: КЛИНИК ВА
ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

(Монография)

Тошкент–2023

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI



Alyavi A.L., Xodjanova Sh.I.

**YURAK ISHEMIK KASALLIGI MAVJUD BEMORLARDA ASPIRIN
REZISTENTLIK HOLATI: KLINIK VA PATOGENETIK JIHALARI**

(monografiya)

Toshkent 2023

Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И. // «Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда аспиринага резистентлик ҳолати: клиник ва патогенетик жиҳатлари»: Монография. // «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBA'A UYI» МЧЖ, Тошкент, 2023. – 118 бет.

Муаллифлар:

Аляви А.Л. *ЎзРФА Академиги, Тошкент тиббиёт академияси 2-сон факультет ва госпитал терапия, нефрология ва гемодиализ кафедраси профессори.*

Ходжанова Ш.И. *Тошкент тиббиёт академияси 2-сон факультет ва госпитал терапия, нефрология ва гемодиализ кафедраси ассистенти PhD.*

Такризчилар:

Собиров М.А. *Тошкент Давлат Стоматология Институтининг 2-сонли терапевтик йўналишидаги фанлар кафедраси мудури, профессор, т.ф.д.*

Агзамова Г.С. *Тошкент тиббиёт академияси 1-сон факультет ва госпитал терапия, касб патологияси кафедраси доценти, т.ф.д.*

Монографияда шахсий тадқиқот натижаларининг тахлили асосида юрак ишемик касаллигида аспиринага резистентлик ривожланишининг клиник ва патогенетик бўғинлари ҳамда уларни ривожланишига таъсир этувчи омиллар ҳақида маълумотлар акс этган. ЮИҚ беморларида антиагрегант терапия фонидида ривожланган аспиринага резистентлик ҳолати бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

Монография терапевтлар, кардиологлар ҳамда кардиология мутахассислиги бўйича магистр ва клиник ординаторлар учун мўлжалланган бўлиб, унда юрак ишемик касаллиги, ташхислаш, касаллик даволашда антиагрегант терапияни аҳамияти, аспиринага резистентлик ҳолати ўрганилган бўлиб ўрганишлар натижаси сифатида ЮИҚда аспиринага резистентлик диагностикаси бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқилди.

ISBN: 978-9943-6008-1-2

© Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И.

© «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBA'A UYI» МЧЖ, 2023.

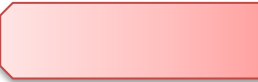
МУНДАРИЖА

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	7
КИРИШ.....	9
I БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ТРОМБОЦИТЛАР ГЕМОСТАЗИ ҲАМДА АСПИРИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК ҲОЛАТЛАРИНИНГ ТАРҚАЛИШИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ АҲАМИЯТИ	13
§1.1. Юрак ишемик касаллиги: муаммонинг замонавий ҳолати	13
§1.2. Юрак-қон томир касалликларининг бирламчи ва иккиламчи олдини олишда ацетилсалицил кислотанинг роли.....	17
§1.3. Юрак ишемик касаллигида аспирина резистентлик муаммоси	20
§1.4. Тромбоцитлар функциясини баҳолаш усуллари	27
§1.5. Юрак ишемик касаллигида яллиғланиш цитокинларининг аҳамияти	31
II БОБ. ТАДҚИҚОТ СУБЪЕКТЛАРИНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ ..	35
§2.1. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларнинг умумий клиник хусусиятлари	35
§2.2. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларни текширишда қўлланилган усулларнинг тавсифлари.....	39
§2.3. Статистик таҳлил	45
III БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА АСПИРИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК ДИАГНОСТИКАСИ ВА КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ	47
§3.1. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси ва аспиринанинг унга таъсирини баҳолаш.....	47
§3.2. Юрак ишемик касаллиги бўлган аспирина резистент ҳамда унга сезгир беморларда клиник-лаборатор кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили	53
IV БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ТУРЛИ КАРДИОВАСКУЛЯР ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ ВА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОЛДИ ЦИТОКИНЛАРИНИНГ ТРОМБОЦИТЛАР ФУНКЦИОНАЛ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ	59
§4.1. Юрак ишемияси касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегациясининг турли кардиоваскуляр хавф омиллари билан боғлиқлиги	59

§4.2. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда яллиғланиш олди citoкинларнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсири	72
§4.3. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда аспирина резистентликка таъсир этувчи хавф омиллари.....	76
ХОТИМА.....	87
ХУЛОСАЛАР	99
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....	101

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

ААФ	– ангиотензин айлантирувчи фермент
АГ	– артериал гипертензия
АДФ	– аденозиндифосфат
АКШ	– аорта-коронар шунтлаш
АР	– аспиринарезистентлик
АСК	– ацетилсалицил кислота
АҚБ	– артериал қон босими
ЗПЛП	– зичлиги паст липопротеидлар
ЗЖПЛП	– зичлиги жуда паст липопротеидлар
ЗЮЛП	– зичлиги юқори липопротеидлар
ИККС	– инфарктдан кейинги кардиосклероз
МИ	– миокард инфаркти
мкмоль	– микромоль
мм.сим.уст	– миллиметр симоб устуни
ммоль/л	– милли моль/литр
СДЎ	– сўнгги диастолик ҳажм
СДХ	– сўнгги диастолик ҳажм
ССЎ	– сўнгги систолик ўлчам
ССХ	– сўнгги систолик ҳажм
СЮЕ	– сурункали юрак етишмовчилиги
ТА	– тромбоцитлар агрегацияси
ТБЗ	– тромбоцитларга бой зардоб
ТВИ	– тана вазни индекси
ТГ	– триглицеридлар
ТКЗ	– тромбоцитлари кам зардоб
ТЗС	– турғун зўриқиш стенокардияси
ФС	– функционал синф
ЧҚ	– чап қоринча



ЧҚОФ	– чап қоринча отиш фракцияси
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ТҚФВ	– тромбопластиннинг қисман фаоллаштирилган вақти
ЮИК	– юрак ишемик касаллиги
ЮҚК	– юрак-қон томир касалликлари
ЮҚС	– юрак қисқаришлар сони

КИРИШ

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

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

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш соҳасини ривожлантириш, жаҳон

андозалари талабларига мос қилиб шакллантириш, аҳоли орасида кардиологик касалликларни камайтиришга қаратилган вазифалар белгиланган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ҳамда оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш... » каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли даражадаги кардиологик касалликларни тарқалиши, ташхисоти ва даволаш ишида замонга мос тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга олиб чиқиш ва бунда сифатли, замонавий технологияларни қўллаш орқали тиббий хизмат кўрсатишни такомиллаштириш касалликлар асоратлари натижасидаги юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини яратади.

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

Шунингдек, тадқиқотчилар томонидан тромбоцитлар агрегацияси юқори кўрсаткичлари ва ишемик ҳодисалар ўртасида ўзаро аҳамиятли боғлиқликлар мавжудлиги исботланган (Ch.Hennekens et al., 2004; D.Sibbling,

2010; T.Geisler, 2010; N.J.Breet, 2010; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity, 2010). АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси in vivo усулида текширилганда ЮИК мавжуд беморларнинг 19% ида (P.A.Gum, 2003) ҳамда соғлом инсонларнинг 8,3% ида (M.M.Salama, 2012) аспирин умуман таъсир қилмаслиги аниқланган ва аспиринга резистентлик сабаби гипертромбоцитоз, Виллебрант омил даражаси (Y.Wang, 2012), ЦОГ – 1, 807Т ёки P1 A1/A2 генлари полиморфизми (J.A.Cambria-Keily, 2002), аспирин фармакокинетикасининг пасайиши (S.Coccheri, 2012), клиник хусусиятлар (S.V.Larsen, 2015; X.F.Liu, 2013) ва молекуляр ўзгаришлар (M.K.Freyhofer, 2015) билан боғланган.

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

тадқиқ этилмаган.

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

I БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ТРОМБОЦИТЛАР ГЕМОСТАЗИ ҲАМДА АСПИРИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК ҲОЛАТЛАРИНИНГ ТАРҚАЛИШИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ АҲАМИЯТИ

§1.1. Юрак ишемик касаллиги: муаммонинг замонавий ҳолати

Ярим асрдан ортиқ вақт мобайнида ЮИК энг муҳим ижтимоий муаммолар рўйхатида етакчи ўринлардан бирини эгаллаб келмоқда, шунингдек, асоратлар тарқалиши ва хавфи бўйича дунё аҳолисининг вақтинчалик ва доимий ногиронлигига олиб келувчи асосий сабаблардан бири бўлиб қолмоқда. Европа кардиологлари уюшмаси маълумотларига кўра касаллик узок вақт барқарор ҳолатда бўлади, лекин атеросклеротик пиллакча ёриши ёки эрозияси туфайли ҳар қандай вақтда у беқарор бўлиб қолиши мумкин. Шунга қарамай, касаллик сурункали, кўпинча аста-секин ривожланиб боровчи ва ҳатто клиник жиҳатдан намоён бўлмаган даврларда ҳам жиддий ҳисобланади [110; 407–477-б.].

Ўзбекистонда ЮИК билан катта ёшдаги аҳолининг 11% га яқини касалланади. Framingham тадқиқоти маълумотларига кўра турғун зўриқиш стенокардияси оқибатида 14,3% эркаклар ҳамда 6,2% аёллар миокард инфаркти (МИ) билан касалланган ва ўлим кўрсаткичи эркакларда 5,5%, аёлларда 3,8%ни ташкил этган [89; 272–281-б.].

ТЗС ЮИКнинг энг кенг тарқалган клиник шакли бўлиб, Европа ва Америка Қўшма Штатларида унинг тарқалганлиги 3–4% атрофида ўзгариб туради ва юзага келиш тезлиги ёшга кўра ўсиб боради. Ушбу юрак касаллигининг юқори тарқалиш даражасига боғлиқ ҳолда МИ ва бошқа салбий оқибатлар ривожланиш хавфи ҳам ортиб боради ҳамда турғун зўриқиш стенокардияси бўлган беморларда унинг йиллик ўлим кўрсаткичи 2% ни ташкил этади [48; 5–81-б.].

ТЗС ишемия ёки гипоксияга олиб келувчи миокарднинг кислородга бўлган талаби ва кислород билан таъминланиши ўртасидаги

мутаносибликнинг бузилиши натижасида келиб чиқувчи ҳамда қайта хуружлар билан характерланувчи касаллик ҳисобланади. Юрак ишемик касаллиги 2019 йилги Европа кардиологлари тавсияларига кўра, "юрак коронар касаллиги" деб аталиб, эпикардиал артерияларда атеросклеротик пиллакчаларнинг мавжудлиги ва бунда жараённинг обструктив ёки нообструктив намоён бўлиши билан тавсифланади. Ушбу касалликнинг ривожланиш хавфи, айниқса, артериал гипертензия, липид алмашинувининг бузилиши, семизлик, сурункали стресс, камҳаракатлик, чекиш каби омилларга эга бўлган одамларда ортади. Бир нечта хавф омилларининг мавжудлиги касаллик кечишини янада оғирлаштириши мумкин [27; 1–6-б.].

ЮИК асосида ётувчи атеросклероз кўп омилли келиб чиқишга эга бўлиб, нафақат атеросклеротик пиллакчанинг ҳажми, балки тромб ҳосил бўлиши ҳам касаллик ривожланишининг сабаби ҳисобланади. Сўнги йилларда бу жараёнда иштирок этувчи механизмлар фаол ўрганилмоқда. Атеросклероз ва тромбоз ўртасидаги муносабатларнинг кўплаб ишонарли далиллари атеротромбоз тушунчасининг пайдо бўлиши ва ривожланиши учун асос бўлиб хизмат қилмоқда. Атеротромбоз механизмида етакчи ролни коронар томирлар интима қисми бутунлигининг бузилишига олиб келувчи атеросклеротик ва яллиғланишли зарарланиши эгаллайди. Қоннинг ивиш хусусиятлари ўзгариши гиперкоагуляцияга олиб келади. Тромбоцитлар ва қизил қон ҳужайраларининг ёпишқоқлик ва агрегация фаолияти ортади. Гиперкоагуляция, қон оқимининг секинлашиши ва фибринолизнинг камайиши ҳам қон қуйқаси (тромб) шаклланишига олиб келиши мумкин.

Атеротромбознинг клиник кўринишлари атеросклеротик пиллакча яхлитлиги сақлаганда барқарор бўлиб туради. Атеросклеротик пиллакчанинг фиброз қопламаси ёрилганда нуқсон қон қуйқаси билан ёпилади, натижада миокарднинг қон билан таъминланиши беқарор ёки тўлиқ тўхташига шароит яратади [48; 5–81-б.]. Атеросклеротик пиллакча

ёрилишига биринчилардан бўлиб тромбоцитлар таъсирланади ва тромб ҳосил бўлишига олиб келувчи тромбоз ҳамда яллиғланишни рағбатлантирувчи гуморал омиллар синтезининг манбаи бўлиб ҳисобланади [153; 15–22-б., 160; 1–69-б.].

Бугунги кунга келиб гемостазнинг, жумладан, тромбоцитларнинг ЮИК патогенезида энг муҳим роль ўйнаши исботланган [13; 3–6-б.]. Тромбоцитлар гемостаз ва тромбоз жараёнларида иштирок этади, шунингдек, тромбоз ҳамда атерогенез ўртасидаги муҳим боғлиқликни ифодаловчи яллиғланиш жараёнларини фаоллаштиради [100; 3378–3384-б., 125; 954–959-б.]. R.Marcucci ва бошқалар томонидан атеротромбоз – тромбоцитлар юқори реактивлиги оқибатида юзага келиши мумкинлиги аниқланган [119; 237–242-б.]. Субэндотелиал тузилмалар шикастланганда тромбоцитлар субэндотелиал қатламнинг макромолекулаларига ёпишиб қолади ва улар фаоллашади. Фаоллашган ҳолатда тромбоцитлар тромбозни рағбатлантирувчи аденозин дифосфат, тромбин, тромбоцитлар омили III каби моддаларни ажратиб чиқаради, сўнгра тромбоцитлар агрегацияси содир бўлади ва ивиш жараёни бошланади. Буларнинг ҳаммаси артериал тромб ҳосил бўлишига асос бўлиб хизмат қилади. Тромбоз эса клиник жиҳатдан миокард инфаркти, ўткир коронар синдром, ишемик инсульт кабиларга олиб келади. Шунинг учун гемостатик жараёнларни барқарорлаштириш юрак-қон томир тизими касалликларини даволаш ва олдини олишда етакчи ўринлардан бирини эгаллайди [16; 52–57-б., 23; 32-б.].

Кўп сонли клиник ва экспериментал кузатишлар ЮИКда тромбоцитларнинг доимий фаоллашувини кўрсатади ва бу атеросклеротик томир яллиғланиши [108; 645–681-б.] ҳамда атеротромбозга олиб келади [139; 2127–2130-б.]. Бундан ташқари тромбоцитларни фаоллаштириш нафақат сурункали жараён патогенезида, балки коронар қон оқими бузилиши ва миокард зўриқишига олиб келувчи ўткир коронар синдромларда ҳам муҳим аҳамият касб этади [62; 29–35-б., 80; 754–762-б.,

81; 319–331-б.]. В.И. Яркова кўра [64; 27–39-б.] коронар томирлар ревазуляризациясидан кейин, айниқса, артериал гипертензия (АГ) ва сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) биргаликда келганда спонтан ва АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг ошиши кузатилади ҳамда тромбоз ва рестеноз [107; 181–187-б.] ривожланишига таъсир кўрсатади. Қон қуйқаларидаги тромб-резервуарларида яллиғланиш олди цитокинларининг мавжудлиги атеротромбоз ривожланишида тизимли яллиғланишнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

ТЗСни даволашда икки асосий мақсадга аҳамият берилади:

1. Касаллик башоратини яхшилаш, яъни даволаш чораларидан мақсад миокард инфаркти ёки тўсатдан ўлим юзага келишининг олдини олиш орқали умр давомийлигини ошириш.

2. Ҳаёт сифатини яхшилаш. Бунда даво чоралари оғриқ хуружлари сони ва давомийлигини камайтиришга қаратилади.

Касаллик башоратини яхшиловчи дори воситаларига антиагрегантлар, қонда липидлар миқдорини камайтирувчи воситалар ва ААФ ингибиторлари киради.

Ҳаёт сифатини яхшиловчи дори воситалари ўз ичига бета-адреноблокаторлар, кальций антогонистлари, нитратлар, I_f каналлари ингибиторлари ва цитопротекторларни ўз ичига олади.

ЮИК бўлган беморларда антиагрегант терапияси комплекс даво таркибига киритилган ва унинг энг муҳим қисми ҳисобланади [52; 266–268-б.]. Атеротромбознинг клиник бўлмаган кўринишлари олдини олиш ва даволаш антитромботик терапиянинг асосий вазифаси ҳисобланади [46; 201–206-б.]. Антиагрегант дори воситаларини қўллаш тромбоцитларнинг агрегация фаолиятини пасайтиради, шунингдек, юрак-қон томир тизими инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнларига қарши таъсир кўрсатади.

Шундай қилиб, ЮИК ўзининг мураккаб патофизиологияси, беморлар ҳаётига жиддий хавф солувчи ва ўлимига сабаб бўлувчи асоратлар

ривожланиши, касалликни даволаш ҳамда олдини олишни амалга оширишдаги қийинчиликларини ҳисобга олганда замонавий тиббиётнинг ечимини топишда доимий изланувчанликни талаб этувчи муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади. Муаммо ечимида касалликни даволашда муҳим аҳамият касб этувчи гемостаз тизимидаги ўзгаришларни эрта аниқлаш ва уларни бартараф этишга қаратилган чора-тадбирлар жиддий асоратлар ривожланишининг олдини олинишига сабаб бўлади.

§1.2. Юрак-қон томир касалликларининг бирламчи ва иккиламчи олдини олишда ацетилсалицил кислотанинг роли

Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва асоратлари хавфини камайтириш замонавий тиббиётнинг устувор йўналиши ҳисобланади [84; 276–284-б., 106; 532–539-б., 140; 25–146-б.].

Гемостаз тизими ва асосий хавф омиллари орасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги, шунингдек, атеросклероз ҳамда унинг асоратлари ривожланиши ва кучайиб боришида гемостаз тизимининг етакчи ролини ҳисобга олсак, юрак-қон томир касалликларини нафақат даволаш, балки олдини олиш мақсадида антитромботик препаратларни тайинлаш патогенетик асосланган бўлади [28; 736-б., 150; 2261–2273-б.].

Айни пайтда қонда тромбоцитлар фаоллашуви механизмларига таъсир этувчи дорилар жуда кўп. Ҳозирги вақтда ишлатиладиган бундай препаратларнинг кўпчилиги тромбоцитлар фаоллашувининг хужайра ичидаги босқичларида таъсир қилади (циклик нуклеотидлар даражасини оширади, циклооксигеназани ингибирлайди). Бошқа турдаги препаратлар эса тромбоцитлар юзасида бевосита ҳаракат қилади ва шунинг учун фаоллашув йўлининг алоҳида босқичларини (масалан, АДФ фаоллашуви) ёки агрегацияни (фибриноген антагонистларни) қамаллайди. Қарши кўрсатмалар бўлмаса, антиагрегант терапияси атеротромбознинг клиник кўриниши бўлган беморлар учун ЮИКда биринчи навбатда тавсия этилиши шарт [1; 46–52-б., 38; 39–44-б., 41; 86–89-б., 47; 7–79-б., 97; 166–

181-б.]. Комплекс терапияда антиагрегант воситалардан фойдаланиш ўлимнинг нисбий хавфини 16%, ҳаёт учун хавфли юрак-қон томир асоратлари кўрсаткичини 25–34% га камайтиради.

Антиагрегант препаратларнинг асосий синфларига циклооксигеназа ингибиторлари (АСК), тиенопиридинлар (клопидогрел) ва тромбоцитлар GP IIb/IIIa- рецепторлари ингибиторлари (абциксимаб) киради [148; 1933–1949-б.].

Бугунги кунда АСК клиник самарадорлиги кўплаб клиник тадқиқотлар билан тасдиқланган ягона антиагрегант ҳисобланади [5; 4–8-б., 6; 103–107-б., 7; 26–27-б., 14; 26–38-б., 17; 39–42-б., 26; 8–14-б., 59; 1567–1571-б.].

АСК 1887 йилда немис кимёгари Феликс Хоффман томонидан синтез қилинган бўлса-да, 1971 йилдан бери юрак қон-томир касалликларини даволаш ва олдини олишда антиагрегант сифатида қўлланилиб келинади [100; 3378–3384-б.]. Турли томир ҳавзалари артериялари шикастланишлари фатал асоратларининг бирламчи ва иккиламчи олдини олишда АСКни қўллаш самарадорлиги кўп сонли назорат қилинувчи клиник тадқиқотларда тасдиқланган [94, 96; 1635–1701-б., 109; 531–575-б., 144; 242–246-б., 122; 863–871-б., 155; 637–668-б.]. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, юрак-қон томир касаллигининг барқарор кечиши бўлган беморларда АСК тайинланиши барча юрак-қон томир хавфларини – 21%, МИ хавфини – 26%, инсулт хавфини – 25% ва ҳамма ўлим ҳолатларини 13% га камайтиради; нотурғун стенокардияда ўлим ва МИ ривожланиш хавфини 50% дан кўпроққа пасайтиради [75; 43–49-б.]. 2019 йилда Европа кардиологлар жамиятининг бир гуруҳ мутахассислари томонидан юқори даражадаги далиллар асосида кўплаб кўрсатмалар бўйича сурункали коронар касаллик профилактикасида АСК энг фойдали ва самарали эканлиги тасдиқланди. АСК кунига 75–100 мг дозада МИ ёки ревазуляризация ўтказган беморлар, шунингдек, юрак коронар касаллиги визуал тасдиқланганда анамнезида МИ ёки ревазуляризация бўлмаган беморларга ҳам тавсия этилади [37; 832-б., 40, 69; 323–849-б., 71; 68–80-б.,

92; 89–119-б.].

АСКнинг антиагрегант таъсир механизми тромбоцитларда циклооксигеназа – 1 ферментининг қайтмас ингибирланишига асосланади, арахидон кислота простагландинлари G₂, H₂ ва кучли вазоконстриктор ҳамда проагрегант ҳисобланувчи тромбоксан A₂ (ТхA₂)дан тромбоцитлар агрегация индукторлари синтезини камайтиради. Шундай қилиб, тромбоцитлари умрининг охиригача — тахминан 7 кун мобайнида Тх A₂ ишлаб чиқара олмайди [129; 199–233-б., 50; 298–302-б.].

Юрак-қон томир касалликлари, хусусан, турғун зўриқиш стенокардияси, миокард инфаркти, ишемик инсульт, уйқу артериялари ва аорта ҳамда оёқ артериялари атеротромбозида АСКнинг антитромботик самарали таъсири жами 115000 нафар беморни қамраб олган кўп сонли клиник тадқиқотларда ўз тасдиғини топган [102; 7–47-б.]. Юқори хавф гуруҳини ташкил этувчи беморларда АСК қабул қилиш қон-томир касалликларидан ўлим хавфини ~15%, нофатал юрак-қон томир ҳодисаларини ~30%га камайтириши юздан ортиқ йирик тадқиқотларда исботланган (Patrono С. et al., 2005, Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Шунингдек, барқарор кечувчи юрак ишемик касалликлари билан оғриган беморларда миокард инфаркти хавфини – 26%, инсульт хавфини – 25%, юрак-қон томир ўткир асоратларини – 21% вабарча ўлим хавфини – 13%га камайтириши тасдиқланган. Нотурғун стенокардияда эса миокард инфаркти хавфи 50% га камайиши кузатилган [32; 72–80-б.].

Айни пайтда юрак-қон томир асоратлари олдини олишда оёқ ва қўллар артерияларининг атеросклеротик зарарланиши, қандли диабет, артериал гипертензия, бўлмачалар фибриляцияси билан оғриган ва шу орқали юқори хавф гуруҳига киритилган беморларда ацетилсалицил кислотасини қўллаш тўғридан-тўғри кўрсатма ҳисобланади [11; 20-б., 29; 5–21-б., 36; 80-б., 49; 246–255-б.].

АСК бирламчи профилактикада қўлланилувчи ягона антиагрегант бўлишига қарамасдан бу муаммо ханузга қадар кўплаб баҳс-мунозараларга

сабаб бўлиб қолмоқда.

Ўтказилган тадқиқотларда АСК препарати тайинланган 1000 нафар бемордан 2 нафардан 4 нафаргача беморда ошқозон-ичак трактидан жиддий қон кетиш ҳолатлари ва 2 нафарида геморрагик инсульт ривожланиши қайд этилган [68; 4512–4518-б.].

Шунинг учун агар юрак-қон томир ҳодисаларининг тахминий хавфи йилига 3%дан ошса ва АСК терапияси 4–12 коронар эпизоднинг олдини оладиган бўлса, узоқ муддатли бирламчи профилактика сифатида тавсия этилиши мумкин. Бирламчи профилактика учун номзодлар 50 ёшдан ошган беморлар бўлиб, уларда қандли диабет, чекиш, гиперхолестеролемия ва артериал гипертензия каби юрак ишемик касаллиги учун хавф солувчи бир нечта омиллар бўлиши зарур [66; 1239–1312-б.].

Бугунги кунга келиб АСК препаратлари турли савдо номлари (Аспирин, Тромбо АСС, Тромбопол, Кардиомагнил) остида ишлаб чиқарилмоқда ва улар ўзаро АСКнинг дозаси, дозалаш шакли ва қўшимча таркибий қисмларининг мавжудлиги билан фарқ қилади. Препаратнинг шакллари ва дозалари хилма-хиллиги замонавий клиник амалиётнинг асосларидан бири бўлган узоқ муддатли терапия хавфсизлиги билан боғлиқ.

Шундай қилиб, ЮИКни бирламчи ва иккиламчи олдини олишда антиагрегант дори воситаларидан энг кўп исботланган тадқиқотлар базасига эга ва амалиётда энг кўп қўлланилувчи дори АСК ҳисобланади.

§1.3. Юрак ишемик касаллигида аспирина резистентлик муаммоси

Турли томир хавзалари артериялари шикастланишлари фатал асоратларининг бирламчи ва иккиламчи олдини олишда АСКни қўллаш самарадорлиги кўп сонли назорат қилинувчи клиник тадқиқотларда тасдиқланган [94, 96; 1635–1701-б., 109; 531–575-б., 144; 242–246-б., 122; 863–871-б., 155; 637–668-б.]. Аммо сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатмоқдаки, аспирин ЮИК билан

оғриган барча беморларда тромбоцитлар фаолиятини самарали бостирмайди. Беморларнинг учдан бир қисмида АСК ишламайди ва беморларнинг 35% ида АСК қабул қилишига қарамасдан паст антиагрегацион таъсир кузатилади [73; 1836–1840-б.]. Ушбу ходисага АСКга нисбатан турғунлик, яъни «аспиринга резистентлик» кўриниши сифатида қаралади ва бу ўз негизда АСКнинг тромбоксан А2 синтезини ингибирлаши, шунингдек, тромбоцитлар агрегациясини пасайтириши ва шу орқали тромботик асоратлар ривожланишининг олдини олиш хусусияти йўқолганлиги билан характерланади [118; 251–258-б., 123; 1357–1364-б.]. Бундай беморларда тромбоцитлар агрегацияси АСКга боғлиқ ҳолда ингибирланиш бўлган беморларга нисбатан яққол салбий оқибат кузатилади [145; 323–328-б.]. Чунки аспиринга резистентлик ҳолати юқори даражада миокард инфаркти, инсульт ва ўлим хавфи билан боғлиқ.

Аспирин резистентликнинг клиник ва лаборатор турлари мавжуд:

– АСКни узоқ муддат давомида қабул қилган беморларда қон томирлари, миокард инфаркти ва бошқа тромботик асоратлар ривожланиши клиник аспиринга резистентлик саналади [86; 1122–1126-б.];

– лаборатор ёки биокимёвий аспирин резистентликда функционал тестлар натижасида аниқланган тромбоксан ишлаб чиқаришнинг етарли даражада ингибирламаслиги туфайли АСКнинг тромбоцитлар агрегациясини пасайтиришга қодир эмаслиги кузатилади [72; 907–915-б., 147; 151–159-б., 120; 1258–1263-б.].

Сўнгги йилларда АСК билан даволашда қолдиқ юқори тромбоцитлар агрегация фаолияти фаол муҳокама қилинмоқди. Олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра антиагрегант препаратлар беморлар томонидан узоқ вақт давомида бир хил дозада қабул қилинганда тромбоцитлар агрегацияси бостирилишида маълум даражада ўзгаришлар юзага келиши ва бунинг йирик юрак қон-томир ходисалари содир бўлиш кўрсаткичи ошиши билан боғлиқлиги аниқланди [128; 124–134-б., 20; 133-б.].

АСКга резистентлик тарқалганлиги жуда кенг доирада 0,4% дан 60% гача ўзгариб туради. Ўткир миокард инфаркти, юрак етишмовчилиги ва периферик томирлар касалликлари турғун ЮИК билан оғриган беморларда 29% гача, аортани коронар шунтлаш (АКШ) ёки тери орқали коронар аралашув амалиёти бажарилган беморларда 50–70% гача ҳолатда аспирина резистентлик кузатилади. Ушбу ҳодисанинг соғлом одамларда АРнинг 8,3% гача учраши ҳақидаги маълумотлар ҳам қайд этилган [31; 163-б.].

Маълумотларга кўра 35% одамларда аспирина нисбатан паст антиагрегантли жавоб кузатилади, 19% шахсларда эса аспириinning тромбоцитлар агрегациясига таъсири умуман бўлмайди (R.G.Kiss, 2002; W.H.Chen, 2004; J.W.Eikelboom, 2002; P.A.Gum, 2001). Бу эса ЮИКнинг олдини олиш ва даволашда индивидуал ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Аспиринга резистентликни ташхислашда қатор қийинчиликлар мавжудлиги туфайли ҳанузга қадар ягона диагностик мезон яратилмаган. P.A.Gum ва ҳаммуаллифлари (2003) АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси 70%дан ҳамда арахидон кислота билан тромбоцитлар агрегацияси 20% дан юқори бўлганда аспирина резистентлик мавжуд деб ҳисоблайди [103; 961–965-б.].

D.S.Sane ва бошқалар (2002) томонидан олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра қуйидаги бешта лаборатор тестлардан бирортасига тўғри келувчи кўрсаткичлар аниқланганда аспирина резистентлик ташхис қўйилади [142; 893–895-б.]:

- коллаген индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг 70% дан юқорилиги;
- АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг 60% дан юқорилиги;
- қонда агрегациянинг 18 Омдан юқорилиги;
- IIb/IIIa гликопротеинлари фаоллигининг 200 бирликдан юқорилиги;
- P-селектиннинг 8%дан юқорилиги (гемостаздан 22).

Аспиринга резистентликнинг лаборатор белгилари ва ЮИКнинг

клиник кечиши ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланган. Юрак ишемияси касаллигининг иккиламчи профилактикаси учун ишлатиладиган дорилар (статинлар, бета-блокаторлар, ААФ ингибиторлари) ва аспирин қўлланилиши негизида ҳам тахминан 70–75% ўлимга олиб келмайдиган ва 80–85% ўлимга олиб келувчи юрак-қон томир ҳодисаларининг етарлича олди олинмайди [105; 477-479-б.]. Бундай беморларда тромбоцитлар фаоллиги давом этиб, антиагрегант терапиясига қарамасдан юрак-қон томир ҳодисаларининг қайталаниш хавфи юқори бўлиши қайд этилган [125; 954-959-б.].

Беморларда аспириннинг даволаш самарадорлиги пасайганлигини кўрсатувчи дастлабки маълумотлар цереброваскуляр касалликларга чалинган беморлар орасида аниқланган: беморларнинг тахминан тўртдан бир қисмида тромбоцитлар агрегацияси қисман бостирилади, учдан бир қисмида аспирин дозаси оширилишига қарамасдан узоқ вақт давомида аспиринга турғунлик кучайиб боради [129; 199-233-б.]. Шунинг учун аспирин резистентлик касаллиқнинг клиник оқибати ёмонлашуви билан боғлиқ ҳолда кечади.

2002 йилда 976 нафар бемор иштирокида ўтказилган NOPE илмий тадқиқотларидан олинган маълумотлар пешобдаги 11-дегидро-тромбоксан В2 (Тромбоксан А2 метаболити ва аспиринга резистентликнинг потенциал биомаркёри) нинг юқори даражалари юрак-қон томир ҳодисалари хавфи билан боғлиқлигини кўрсатди [163]. Бунда ушбу метаболитнинг ошиш даражаси билан ишемик ҳодисалар хавфи деярли икки баробар ошгани кўрсатилган.

Е.В.Усачева ва ҳаммуаллифлари фикрича [57; 67–70-б.], антитромбоцитар даволашга қарамасдан ЮИК билан оғриган беморларнинг 58,4%ида спонтан тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари референт кўрсаткичлардан юқори бўлди. АСК қабул қилувчи коронар атеросклерозли беморларнинг 76,2%ида тромбоцитлар спонтан агрегациясида гиперагрегация белгилари кузатилди. Бу эса қон-томир

ходисаларининг такрорий ривожланишига асос бўлиши мумкин ва олинган маълумотлар клиник маълумотлар ва тромбоцитлар индуцирланган агрегацияси кўрсаткичлари билан солиштириб ўрганишни талаб этади.

3059 нафар бемор иштирок этган олтита мета-таҳлил натижаларига кўра [76; 1127–1129-б.] VerifyNow P2Y12 \geq 230 бирлик усули бўйича аниқланган тромбоцитларнинг қолдиқ агрегацион фаоллиги комбинирланган сўнгги нуқталар [хавф нисбати (ХН) 2,10; 95% ишонч интервали (ИИ) 1,62–2,73; $p < 0,0001$)] ҳамда алоҳида келган ўлим ҳолатлари (ХН 1,66; 95% ИИ 1,04–2,68; $p = 0,04$), миокард инфаркти (ХН: 2,04; 95% ИИ 1,51–2,76; $p < 0,001$) ва стент тромбози (ХН 3,11; 95% ИИ 1,50–6,46; $p = 0,001$) билан юқори боғлиқликка эга бўлди.

Комбинирланган ROC (combined receiver operator curve) таҳлил шуни кўрсатдики, 5 мкмоль АДФ билан индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси $>46\%$ дан ва 20 мкмоль АДФ билан индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси $>59\%$ дан юқори бўлганда ишемик ҳодисалар билан юқори боғлиқлик кузатилади (АДФ дозасига боғлиқ ҳолда 58% ва 54%). Кўп омилли Соx-регрессион анализ [105; 477–479-б.] ишемик ҳодисалар билан кўрсатилган тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлади ($p < 0,001$).

Бироқ баъзи тадқиқотлардаги қолдиқ реактивлик қийматининг даволашга нисбатан бевосита ва узоқ муддатли башоратлаш роли турлича. Хусусан, D.Sibbling ва ҳаммуаллифлари [147; 151–159-б.] ҳамда T.Geislerc ва ҳаммуаллифлари [101; 59–66-б.] томонидан олиб борилган тадқиқотларда тромбоцитларнинг юқори реактивлиги 30 кундан сўнг стент тромбози ривожланиши билан боғлиқ бўлиши аниқланган, аммо узоқ муддатли башоратлашда боғлиқлик анча суст бўлди ёки йўқолди. Шунингдек, N.J.Breet ва бошқалар томонидан олиб борилган илмий изланишлар [80; 754–762-б.] стент имплантациясидан кейинги исталган муддатда тромбоцитлар қолдиқ реактивлиги кейинги коронар қон айланиши бузилиши хавфига ишончли таъсир қилишини кўрсатди.

D.Сох ва ҳаммуаллифлари фикрича [87; 2153–2158-б.], АСКнинг бир нечта турининг (3 та препарат ичакда эрувчи кобиққа эга ва биттаси эрувчан аспирин билан дипиридамолининг комбинациясидан иборат) таъсири соғлом кўнгилли шахсларда текширилганда АСКнинг 75 мг дозасида энг юқори даражадаги ТхВ2 ингибирланиши кузатилди. Ўрганилган АСК препаратларнинг барчаси эрувчан аспирин самарадорлигидан паст бўлди ($p < 0,001$). Баъзи муаллифлар томонидан тақдим этилган маълумотлар бўйича тромбоцитлар агрегацияси баҳоланганда аспирин ва клопидогрел билан даволашда беморларда қолдиқ тромбоцитлар агрегацияси 31,5% дан 83,3% гача ва 10,8% дан 82,3% гача учраши аниқланди [31; 168–172-б.], лекин тавсиялардан келиб чиққан ҳолда [77; 919–933-б.] даволашга нисбатан тромбоцитларнинг агрегацион хусусияти АСК қабул қилганда 46% дан ошади.

Аспирин резистентлик кўп омилли ҳодиса бўлиб, бунда аспиринга сезгирлик турли механизмлар таъсирида ўзгариши мумкин. Айрим омил – предикторларнинг аҳамияти ҳақида олинган маълумотлар эса бир-бирига тамомила қарама-қарши [23; 32-б., 60; 23-б., 82; 140–147-б., 141; 630–636-б., 91; 1–366-б.]. АСКга нисбатан резистентлик клиник, ҳужайравий ва генетик омиллар билан боғлиқ бўлиши мумкин [121; 986–993-б.]. Бу 30% гача генетик мойиллик туфайли келиб чиқади. Генетик полиморфизм аспиринга сезувчанлик ҳодисасининг шаклланишида муҳим роль ўйнайди. ЦОГ–2 нинг промотор қисмида жойлашаган 842 мутант аллели, 842G генетик варианты, G765C полиморфизми билан аспиринга антиагрегант жавоб орасида боғлиқлик аниқланган кичик тадқиқотлар амалга оширилган [85; 1673–1675-б.].

Беморларнинг антиагрегант даво режимига риоя қилмаслиги муҳим, лекин кўп ҳолларда баҳоланмайдиган омил бўлиб ҳисобланади. Беморларнинг катта қисмида АСКнинг профилактик узоқ муддатли қабулига нисбатан етарли даражада бўлмаган дорига мувофиқлик кузатилади ва бу ҳолат препаратнинг антитромбоцитар самарадорлиги пасайиши ҳамда

миокард инфаркти, ишемик инсулт каби асоратлар хавфи 2–3 баробар ошишига олиб келади. Тадқиқотларда миокард инфарктдан сўнг 29% беморларда аспирирезистентлик аниқланган ва уларнинг 57%и АСК препаратини мунтазам қабул қилмаган.

Бугунги кунда аспирин резистентликка олиб келиши мумкин бўлган бир қанча омиллар аниқланган [98; 2614–2623-б.]:

–дорининг организмга етарлича тушмаслиги: даволашга етарлича риоя қилмаслик, оптимал дозада қабул қилмаслик, меъда-ичак трактида дорининг ёмон сўрилиши, биргаликда қўлланилаётган бошқа препаратлар билан ўзаро рақобатли таъсирнинг мавжудлиги [32; 72–80-б.];

–тромбоцитларнинг функционал ҳолатлари: Тромбоксан А2 ҳосил бўлишининг етарлича супрессия бўлмаслиги, айланиб юрувчи тромбоцитлар популяциясининг тез-тез янгиланиши, тромбоцитларда ЦОГ – 2 нинг стресс таъсиридаги экспрессияси, АДФ ва коллаген таъсирида тромбоцитлар фаоллигининг ошиши;

– тромбоцитларнинг бошқа қон хужайралари билан ўзаро боғлиқлиги: эндотелиал хужайралар ва моноцитлар хусусий Тромбоксан А2 ни синтез қилиши;

– GP IIb/IIIa ва коллаген рецепторлари, ЦОГ – 1, ЦОГ – 2 ҳамда тромбоксансинтетатаза ферментларининг генетик полиморфизми;

– тромбоксан А2 ишлаб чиқарилиши пастлигига қарамасдан эндотелиал хужайраларда простациклин синтези ингибирланишига олиб келувчи липооксигеназа орқали арахидон кислотаси метаболитлари ҳосил бўлишининг кучайиши;

– Виллебранд омили фаоллиги ошиши ва простациклин даражаси пасайиши билан кечувчи эндотелиал дисфункция;

– яллиғланишга қарши ностероид препаратлар ва аспириннинг биргаликда қўлланилиши (ЦОГ – 1 фаол марказий конфигурациясининг ўзгариши ҳисобига) [18; 96–101-б.];

– бошқа омиллар: аёл жинси, кекса ёш, чекиш, атеросклерознинг

тарқалганлик даражаси, артериал гипертензия, қандли диабет, семизлик, инфекция/яллиғланиш, юрак етишмовчилиги, ўпканинг обструктив касаллиги, гиперурикемия, гиперхолестеринемия, оғир жисмоний зўриқиш ва стресс [24; 1378-б., 42; 54–56-б., 67; 364–81-б., 78; 56–62-б., 112; 112-б., 117; 21–27-б., 161; 19–21-б.].

Cleveland клиникасида ўтказилган таҳлиллар аспирин резистентлик ва клиник ҳолатлар ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлади ҳамда аспирин резистентлик кузатилган беморларда ишемик асоратлар (ўлим, инсульт ва миокард инфаркти) уч баробар кўпроқ ривожланиши мумкинлигини кўрсатди [79; 1945–1954-б.]. Баъзи тадқиқотларда тромбоцитар ЦОГ – 2 транспорт РНК экспрессиясининг ошиши аспирин резистентлик билан боғлиқлиги кўрсатилган, аммо бу факт ҳозирча баҳсли бўлиб қолмоқда [115; 214–221-б.].

Шундай қилиб, антиагрегант препаратларга резистентлик муаммоси ўз аҳамияти бўйича фундаментал ҳисобланади, негаки, превентив терапияни индивидуаллаштириш ва касалликнинг олдини олувчи анча самарали усулларни шакллантириш учун замин яратади. Шунинг учун сўнгги йилларда амалга оширилаётган антитромбоцитар терапия самарадорлигини баҳолаш усулларини такомиллаштириш тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

§1.4. Тромбоцитлар функциясини баҳолаш усуллари

Бугунги кунга келиб аспирин самарадорлигини башоратлашга ёрдамлашувчи стандартлаштирилган усуллар фаол ишлаб чиқилмоқда [91; 1–366-б., 132; 194-б., 150; 2261–2273-б.]. Аспирин резистентлик лаборатория шароитида тромбоцитлар агрегацияси текшируви орқали аниқланади. Бунда тромбоцитлар агрегациясини баҳолашнинг бир нечта замонавий тадқиқот усуллари таклиф этилган бўлиб улар сифат жиҳатидан (А.С.Шитикова томонидан предмет ойнасида визуал баҳолашнинг сифатли экспресс усули, Р.М.Виггс томонидан юқори сифатли пробиркали усули,

З.С.Баркаган, Б.Ф.Архипов ва В.М. Кучерский томонидан гемолизат-агрегацион усул) ва миқдорий жиҳатдан (Борн ва О'Брайен бўйича «олтин стандарт» ҳисобланувчи турбидиметрик оптик усул, З.А. Габбасов бўйича флюктуацион усул, импедансли агрегатометрия, люминисцентли агрегатометрия) аниқлашга қаратилган.

Тромбоцитлар функциясини баҳолашнинг «олтин стандарти» Борн ва О'Брайен бўйича оптик агрегатометриянинг турбидиметрик усули бўлиб, у (light transmission aggregometry – LTA) ёруғлик узатиш агрегатометрияси (EUA) деб ҳам аталади [121; 986–993-б., 83; 376–380-б.]. Бунда плазма зичлигининг ёруғлик ўтказиш даражасини аниқлашга асосланилади ва ҳозирги кунгача кенг миқёсда фойдаланилади.

Ишемик ҳодисалардан сўнг антиагрегант терапия самарадорлигини эрта ва узоқ муддатли баҳолашда спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўрганилади. Спонтан тромбоцитлар агрегацияси (САТ) экзоген индукторлар қўшилмасдан тромбоцитлар суспензиясини аралаштириш орқали бошланган микроагрегат ҳосил бўлиш жараёни бўлиб [156; 126–132-б.], спонтан агрегация баъзан соғлом шахсларда аниқланади, юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда ошган ҳолда бўлади ва алоҳида тадқиқотларга кўра тромботик ҳодисалар ривожланиши учун хавф омили бўлиб ҳисобланиши мумкин.

Спонтан тромбоцитлар агрегациясини ўрганиш усуллари уларни амалга ошириш тамойилларига кўра икки асосий гуруҳга ажратиш мумкин:

- 1) оптик (тромбоцитлар суспензиясининг оптик зичлигини ўлчаш);
- 2) визуал (агрегатланган тромбоцитларни бевосита морфологик баҳолаш ёки улар сонининг ўзгариши).

Ушбу усулда текширилаётган плазма ёки қонда агрегатлар бор/йўқлиги аниқланади, шунингдек, нспецифик стимулларга (центрифуганинг узоқ муддатли айланиши, силкитиш) жавобан тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги баҳоланади. Спонтан тромбоцитлар агрегацияси лазерли

агрегометрлар орқали аниқланади.

Сўнгги йилларда оптик каналда парчалар сонининг тасодифий ўзгариши чақирган ёруғлик ўтиши флуктуациясига асосланган усул таклиф этилди. Ушбу усулнинг афзаллиги шундаки, бундай флуктуациялар нисбий дисперсияси агрегатларнинг ўртача ўлчамига пропорционал ва агрегация кинетикасини ўрганишда қўлланилади. Усул юқори сезгирлиги билан ажралиб туради ва унда спонтан агрегация ҳамда паст концентрациядаги индукторлар, субхужайравий парчалар ва макромолекулалар таъсиридаги тромбоцитлар агрегациясини ўрганиш қулай ҳисобланади. Бу усул оптик агрегатометрияда лазерли 230–LA (НПФ «Биола») анализаторида AGGR компьютер дастурида амалга оширилади. Индуктор сифатида аденозиндифосфатнинг турли концентрациялари қўлланилади.

Агрегациянинг миқдорий тасвири учун куйидаги кўрсаткичлардан фойдаланилади:

–агрегация даражаси–агрегатограмманинг максимал амплитудаси бўйича баҳоланади ва бу индуктор қўлланилгандан сўнг электроддаги қаршилиқнинг максимал ошишига тўғри келади;

–агрегация тезлиги – агрегация бошланганидан кейин 1 дақиқа ўтгач амплитудаси баҳоланади;

– ушланиш вақти – индуктор қўшилганидан кейин ва агрегация регистрацияси бошланишидан олдин ўтган вақт сонияларда баҳоланади;

– агрегация эгрилиги ости майдони амплитуданинг тезликка нисбати ҳисобланади.

Спонтан тромбоцитлар агрегациясининг микроскопик (визуал) усуллари:

Чўкманинг ёруғлик микроскопияси. Тромбоцитларга бой плазмани центрифугалаб алоҳида қолган тромбоцитлар ҳамда уларнинг 3–5 ва ундан кўпхужайралардан иборат агрегатлари нисбатини аниқлаш учун чўкма олинади. Нормада тромбоцитлар агрегатлари топилмайди.

Атом-кучли микроскопияси усули тромбоцитларнинг адгезия босқичи (тромбоцитлар кенгайган псевдоподияларга эга), ажралиш реакцияси ва агрегациясининг (тромбоцитлар гранулаларини йўқотиб, ёйилган «тромбоцитлар сояси»га ўхшаб қолади) морфофункционал таҳлилига асосланган.

Н.И. Тарасов усули. Ушбу усулда дақиқасига 90–100 марта тезликда бўлган 3 дақиқалик чайқатишдан кейин цитратли қондаги тромбоцитлар зарарланиши ҳисобланади. Агрегация содир бўлиши билан тромбоцитлар сони ошади. Нормада бу 20% дан ошмайди.

Бундан ташқари импеданс агрегатометрия, PFA–100, VerifyNow, тромбоэластография каби усуллар ҳам мавжуд.

Оқимли цитометрияни сканирлаш усулида спонтан тромбоцитлар агрегациясини баҳолашда моноклонал антителалар ёрдамида фаоллашган гликопротеинлар (GP I_b ва GP II_b/III_a), тромбоцитлар омил 4, β-тромбоглобулинлар даражаси ва L– ва P–селектинлар ажралиши регистрация қилинади.

Импедансли агрегатометрия усулида ҳам спонтан, ҳам индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси баҳоланади. Бу усул агрегация интензивлигига пропорционал равишда ошиб борувчи хужайралар қавати қалинлиги ва электроддаги қаршилиқни аниқлашга асосланган. Индуцирланган тромбоцитлар агрегациясини текшириш учун индукторлар сифатида организмнинг кимёвий хоссаларига мос бўлган моддалар қўлланади. Индуктор сифатида томир девори таркибий қисмлари: аденозиндифосфат, ристомицин, коллаген, арахидон кислотаси, серотонин, адреналин ва тромбин ишлатилади [19; 77-б., 127; 133-48-б.].

Шундай қилиб, АСК таъсирини баҳолашда стандартлаштириш ва умумий референт интервалларнинг йўқлиги санаб ўтилган лаборатория усулларининг барчаси учун умумий муаммо ҳисобланади [135; 16-б.]. Бундан ташқари ушбу текширув усулларида яна қатор камчиликлар ҳам кузатилади: индуктор концентрацияси аниқ критерияларининг йўқлиги,

назорат материалнинг йўқлиги, сўнги натижалар интерпретациясининг қийинлиги, паст сезгирлик, айримларида текширувга алоҳида тайёргарлик зарурлиги, баъзиларида текширув учун кўпроқ қон талаб этилиши ва, албатта, баъзи лаборатор текширув усуллариининг қимматлиги [77; 919–933-б.]. Бу эса аспиринага резистентликни аниқлашда оптимал метод яратиш ва амалиётда қўллашда янада кўпроқ илмий изланишлар олиб бориш заруратини келтириб чиқаради.

§1.5. Юрак ишемик касаллигида яллиғланиш цитокинларининг аҳамияти

Дислипидемия, шунингдек, яллиғланиш цитокинлари фаоллигининг ошиши атеротромбоз ривожланишининг патофизиологик механизмларидан бири ҳисобланади. Бунда асосий патофизиологик механизмлар – тизимли яллиғланиш олди ва унга қарши цитокинлар, ўсма некрози омили – α , интерлейкин – 1 ва интерлейкин– 6, хемокинлар, апоптоз ва ўсиш омиллари рецепторлари адгезия молекулаларининг фаоллашуви билан тушунтирилади.

Кўп сонли клиник ва экспериментал тадқиқотлардан олинган натижалар атеросклеротик пиллакча деструкциясидан тортиб коронар қон томирлари окклюзион жараёнларигача бўлган қон томирлар атеросклеротик шикастланишида яллиғланиш омилларининг иштирокини тасдиқлайди [138; 310–318-б.]. Атеросклеротик пиллакчада яллиғланиш цитокинлари ҳисобига маҳаллий яллиғланиш сақланиб қолади ва молекулалар адгезиясини чақириб, тромботик асоратлар ривожланишига сабаб бўлади [3; 48–56-б., 54; 218–224-б.]. Цитокинлар реакцияларининг мураккаблиги туфайли тизимли яллиғланишни баҳолаш қийинчилик туғдиради.

Атерогенез ривожланишида кардиоваскуляр касаллик медиаторлари ва маркёрларининг яллиғланишдаги роли тўлиқ ўрганилмаган [51; 3–7-б.]. Тахминларга кўра яллиғланишни тормозлашда аҳамиятли бўлган яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши омилларнинг баланси бузилади

[21; 22–29-б., 61; 5–9-б.]. Л.И. Бурячковская ва ҳаммуаллифлари фикрича, тромбоцитларнинг спонтан агрегацияси кучайиши яллиғланишга хос бўлиб, цитокинлар фаоллиги ошиши кўринишида намоён бўлади. Цитокинлар қон зардобида жуда кичик концентрацияларда учрайди (пг/мл), фақат патологик ҳолат ривожлангандагина ошиши мумкин [90; 15–24-б.]. ЮИКда тромбоцитар гемостаз бузилишлари патогенезида яллиғланиш олди цитокинлари ИЛ – 1, ИЛ– 6 ва ЎНО – α муҳим аҳамият касб этади. Улар эндотелийда прокоагулянтлар, азот оксиди ва миокардиал депрессор омилни шакллантиради. Депрессор омил, ўз навбатида, миокард қисқарувчанликни камайтиради. Тож томирлардан бири шикастланганда ИЛ – 10 ва ИЛ – 6 миқдори ўзгаради.

Кўпчилик олимлар фикрича, интерлейкин – 6 метаболик прокоагулянт ва эндотелиал механизмлар орқали коронар касаллик ривожланишининг асосий омили ҳисобланади [158; 1574–1583-б., 162; 209–214-б.]. А.С.Липунова ва ҳаммулифлари ЮИК ва Х синдроми бўлган беморларда ИЛ – 6 даражасининг ошиши ўлим хавфи маркёри сифатида баҳоланган ҳамда ТЗСда инвазив аралашувларда диагностик текширувлар қаторига киритилиши зарурлиги таъкидланган [30; 164-б.]. ИЛ – 6нинг 6,1 пк/мл дан ошиши, Д.Д. Арзамасцева ва ҳаммуаллифлари фикрича, оёқ артериялари ангиопластикасидан сўнг рестеноз шаклланишининг предиктори ҳисобланади [2; 51–56-б.].

Сўнгги йилларда тромботик механизмлар ва яллиғланиш ўртасидаги боғлиқликларга асосий эътибор қаратилмоқда. Жумладан, стент имплантациясида артерия шикастланиши ёки пиллакча қобиғининг ёрилиши яллиғланиш реакциялари билан боғлиқлиги маҳаллий цитокинлар (ИЛ – 1 β , ИЛ – 6, ФНО – α) ишлаб чиқарилишининг ошиши билан кўрсатиб берилмоқда [157; 1–7-б.].

Айни пайтда АСКнинг «плеотроп таъсир» деб номланувчи антиагрегант таъсирга боғлиқ бўлмаган бошқа таъсир механизмлари фаол муҳокама қилинмоқда. Улар орасида атероматоз пиллакча ўсишини

секинлаштириш, қон томир силлиқ мушак хужайралари кўпайишини тўхтатиш, фибринолизнинг кўпайиши, яллиғланиш олди цитокинларининг фаоллигини бостириш (ўсма некрози – а омили ва интерлейкин – 1β), С-реактив оксил даражасининг нормаллашиши, антиоксидант таъсир, эндотелиал хужайралардаги азот оксиди (NO) синтези фаоллигининг ошиши ўта муҳим ҳисобланади [113; 578–89-б., 151; 246–51-б., 95; 359–68-б., 104; 252–255-б.].

Маълумки, тромбоцитлар атеросклероз ривожланишининг бошланғич агентлари қаторига киради, улар эндотелий ва қоннинг хужайра элементларига бевосита алоқадор бўлиб, яллиғланиш ва атерогенез ўртасидаги боғлиқликни ҳосил қилади. Протромботик реакциялар ривожланишининг барча босқичларида жумладан: гепатоцитлар томонидан фибриноген секрециясининг кучайиши, VIII омил генининг транскрипцияси, сирт тўқималари омилининг моноцитлар билан экспресияси ошиши, айланма фон Виллебранд омилининг ортиши, S оксил ва антитромбин синтезининг пасайиши, тромбоцитлар ишлаб чиқарилиши ва тўпланишининг кучайишида II – 6 иштирок этиши аниқланган [134; 3595–603-б., 143; 42-б.].

Экспериментал тадқиқотлар шуни кўрсатдики, аденозин дифосфат ва эпинефрин иштирокида II – 6 тромбоцитлар агрегациясига таъсир қилади ва арахидон кислотаси метаболизмининг бузилишлари билан боғлиқ бўлади [133; 21-б.]. Ушбу таъсирлар циклооксигенеза, фосфолипаза A2 ингибиторлари ва тромбоксан синтези антогонистлари томонидан блокланади. П.М.Ридкер ва бошқалар томонидан II – 6 даражаси баланд бўлган беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлиши аниқлаган [137; 145–156-б.] ва АСКдан фойдаланиш II – 6 концентрацияси ҳамда агрегация таъсирини камайтиришга ёрдам беради.

Цитокинларнинг тромбогенез жараёнларидаги ўрни ҳақида бугунги кунга қадар ягона умумий фикр мавжуд эмас. Тахминларга кўра семизликда цитокинлар секрециясининг кўпайиши яллиғланиш жараёнининг тарқалиши

ва сақланишига ёрдам беради [116; 185–196-б.]. Тромбоцитларнинг агрегация қобилияти интерлейкин – 6 нинг плазмадаги концентрацияси билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган. Аммо юрак ишемияси билан оғриган беморларда IL – 1 β индексининг ўсмаслиги билвосита цитокин яллиғланишининг паст фаоллигини кўрсатиши мумкин.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ СУБЪЕКТЛАРИНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ

§2.1. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларнинг умумий клиник хусусиятлари

Тадқиқот манбаси сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази Кардиология бўлимида 2019–2020 йилларда турғун зўриқиш стенокардияси II–III функционал синфи ташхиси билан даволанган 116 нафар беморлар танланди. Олдимизга қўйилган вазифаларнинг ечимини амалга ошириш мақсадида илмий тадқиқот иши қўйидагича амалга оширилди.

Тадқиқотга олинган беморларнинг умумий клиник тавсифи

Беморлар икки гуруҳга ажратитилиб, биринчиси асосий гуруҳ бўлиб унга аспирин қабул қилувчи 92 нафар беморлар ва иккинчи назорат гуруҳи бўлиб унга АСК қабул қилмаган 24 нафар беморлар киритилди. Асосий гуруҳ ўз навбатида аспирин қабул қилиш давомийлигига қараб уч гуруҳга ажратилди. Бунда 1 гуруҳ 1 йилгача АСК қабул қилган ЮИК ТЗС II–III функционал синфи мавжуд 30 нафар беморлардан ташкил топган. ЮИК ФС бўйича ўрганилганда II ФС 2 (73,3%) ва III ФС 8 (26,7%) нафар беморлардан иборат бўлди. Беморларнинг ўртача ёши $60,4 \pm 1,68$ бўлиб, эркаклар 15 (50%) тани ва аёллар ҳам 15 (50%) тани ташкил этди. Ушбу гуруҳда инфарктдан кейинги кардиосклероз 8 (26,7%), гипертония касаллиги 20 (66,7%), семизлик 12 (40%), қандли диабет 2 тип 11 (36,7%), ҳамда СЮЕ 15 (50%) нафар беморлар қайд этилди. Зарарли одат чекиш 11 (36,7%) нафар беморда кузатилди.

2 гуруҳни 1 йилдан 5 йилгача АСК қабул қилган ЮИК ТЗС II–III функционал синфи мавжуд 31 нафар беморлар ташкил этган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $64,6 \pm 1,6$ ни, 17 (54,8%) эркаклар ва 14 (45,2%) нафар аёллар ташкил қилди. ЮИК ФС бўйича ўрганилганда II ФС 21 (67,7%) ва III ФС 10

(32,3%) нафар беморлардан иборат бўлди. Мазкур гуруҳда инфарктдан кейинги кардиосклероз 25,8% яъни 8 нафар, ёндош касалликлардан артериал гипертензия 67,1%, яъни 21 нафар, семизлик 25,8%, яъни 8 нафар, қандли диабет 2 тип 38,7%, яъни 12 нафар, ҳамда СЮЕ 41,9%, яъни 13 нафар беморларда учради. Зарарли одат чекиш 38,7%, яъни 12 нафар беморда кузатилди.

3 гуруҳ 5 йилдан кўп АСК қабул қилган ЮИК Турғун зўриқиш стенокардияси II–III функционал синфи мавжуд 31 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёш, $63,0 \pm 1,34$, эркаклар 18 (58%) ва аёллар 13 (42%) ни ташкил этди. ЮИК ФС бўйича ўрганилганда II ФС 24 (77,4%) ва III ФС 7 (22,6%) нафар беморлардан иборат бўлди. Ушбу гуруҳда инфарктдан кейинги кардиосклероз 8 (25,8%), гипертония касаллиги 24 (77,4%), чекиш 11 (35,5%), семизлик 13 (41,9%), қандли диабет 2 тип 13 (41,9%), СЮЕ 19 (61,2%) нафар беморлардан иборат бўлди.

Назорат гуруҳи сифатида АСК қабул қилмаган ЮИК Турғун зўриқиш стенокардияси II–III функционал синфи мавжуд 24 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёши $60,8 \pm 0,69$, эркаклар 13 (54,3%) ва аёллар 11 (45,8%) ни ташкил этди. ЮИК ФС бўйича ўрганилганда II ФС 20 (64,5%) ва III ФС 11 (35,5%) нафар беморлардан иборат бўлди. Ушбу гуруҳда инфарктдан кейинги кардиосклероз 6 (24%), гипертония касаллиги 16 (66,7%), чекиш 8 (33,3%), семизлик 8 (33,3%), қандли диабет 2 тип 8 (33,3%), СЮЕ 10 (41,6%) нафар беморлардан иборат бўлди.

Тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ва агрегация эгриликларидаги ўзгаришлар бўйича олинган натижаларга кўра асосий гуруҳни ташкил қилган беморлар икки гуруҳга, яъни аспирига резистентлик мавжуд ва аспирига сезгирлик мавжуд беморлар гуруҳига ажратилди.

Тадқиқотга жалб этилган беморларда ЮИК ташхиси ва турғун зўриқиш стенокардияси (ТЗС) функционал синфлари уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор-асбобий текширувлар асосида Европа

кардиограммалар жамияти мезонларига кўра аниқланди [110; 407–477].
Беморларнинг клиник таснифи 2.1-жадвалда келтирилган.

2.1-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг клиник таснифи

Кўрсаткич	Беморлар сони (n=116)							
	Асосий гуруҳ						Назорат гуруҳ n=24	
	1 гуруҳ n=30		2 гуруҳ n=31		3 гуруҳ n=31			
Ёш, йил	60,4±1,68		64,6±1,6		63,0±1,34		60,8±0,69	
Жинс								
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эркаклар	15	50	17	54,8	18	58	13	54,3
Аёллар	15	50	14	45,2	13	42	11	45,8
ТВИ								
Семизлик (ТВИ>30)	12	40	8	25,8	13	41,9	8	33,3
Зарарли одатлар								
Чекиш	11	36,7	12	38,7	11	35,5	8	33,3
Асосий касаллик								
Турғун зўриқиш стенокардиясининг II ФС	22	73,3	21	67,7	24	77,4	20	64,5
Турғун зўриқиш стенокардиясининг III ФС	8	26,7	10	32,3	7	22,6	11	35,5
Инфарктдан кейинги кардиосклероз	8	26,7	8	25,8	8	25,8	6	24
Асоратлар								
СЮЕ	15	50	13	41,9	19	61,2	10	41,6
Ёндош касалликлар								
Гипертония касаллиги	20	66,7	21	67,1	24	77,4	16	66,7
Қандли диабетнинг II тури	12	40	8	25,8	13	41,9	8	33,3

Изоҳ: ТВИ– тана вазни индекси; ЮИК – юрак ишемияси касаллиги; СЮЕ – сурункали юрак етишмовчилиги.

Тадқиқотимизни асосий гуруҳини ташкил этган беморлар шифохона шароитида ЮИКда Европа кардиологлар жамияти тавсиясига кўра стандарт терапия бўйича антиагрегантлар, кардиоселектив бета-адреноблокаторлари, АЎФ ингибиторлари, сартанлар, статинлар билан даволанди. Антиагрегант сифатида 75 мг дозада АСК (кардиомагил) қабул қилинди. Назорат гуруҳидаги беморларга ҳам умум қабул қилинган ЮИК стандарт давоси буюрилган.

Тадқиқотнинг график дизайни 2.1-расмда келтирилган.



2.1-расм. Тадқиқотнинг график дизайни

Тадқиқотга жалб этиш мезонлари:

- ТЗС II–III ФС;
- беморлар ёши 45–85 ёш;
- беморларнинг тадқиқотда иштирок этишга розилиги;
- сўнгги 6 ойда антикоагулянт қабул қилмаганлиги.

Тадқиқотдан истисно этиш мезонлари:

- ТЗС IVФС;

- номуқобил стенокардия, артериал гипотония
- ЭКГда ST сегменти кўтарилганлиги ва кўтарилмаганлиги билан келган МИ;
- II–III даражали атриовентрикуляр камаллар
- NYHA бўйича IV ФС СЮЕ; юрак ва қон томирларининг бошқа туғма ва орттирилган касалликлари;
- буйрак, жигар етишмовчилиги, меъда-ичак яра касалликлари кўзиш даври, ЎСОК кўзиш даври, инфекцион эндокардит, қон касалликлари мавжуд беморлар ва сўнгги 6 ойда БМУҚАБ ўтказган беморлар, бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, ўсма касалликлари, ва бошқа оғир турдаги касалликлар мавжуд беморлар;
- тадқиқот натижаларига таъсир кўрсатувчи дори воситаларини қабул қилиш: перорал антикоагулянтлар, антацидлар, тизимли глюкокортикостероидлар, иммунодепрессантлар, юрак гликозидларини узоқ вақт давомида қабул қилиш.

Шундай қилиб, текширувга жалб этилганлар, асосан, кекса ёшдаги, гипергликемия, гиперхолестеринемия каби метаболик ўзгаришлар кузатилган, ИККС мавжуд, ёндош касаллик сифатида гипертония касаллиги, қандли диабет қайд этилган, хилпилловчи аритмия ва СЮЕ каби асоратлар аниқланган беморлар бўлди.

§2.2. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларни текширишда қўлланилган усулларнинг тавсифлари

Клиник текширувлар

Беморларни клиник текшириш беморлар шикоятлари, анамнези, объектив кўрик каби умумий терапевтик мезонлар асосида олиб борилди.

Тана вазни индекси $TВИ = \frac{\text{вазн, кг}}{\text{бўй узунлиги, м}^2} \cdot 100$. Меъёрий тана вазни $TВИ = 18,5 - 24,9$ деб ҳисобланди. $TВИ = 25 - 29,9$ – ортиқча тана вазни, $30 - 34,5$ – семизликнинг I даражаси, $35 - 39,9$ – семизликнинг II даража, $40,0$ ва ундан юқори – семизликнинг III даража сифатида баҳоланди.

Беморларнинг антиагрегант давога мувофиқлик даражаси Мориск–Грин сўровномаси [124; 67-73] ёрдамида аниқланди.

Мориск–Грин саволномаси MMAS-4

(4-item Medication Adherence Report Scale – MARS)

1. Қачондир дори ичишни эсдан чиқарганмисиз?
Эсдан чиқарганман – 0
Эсдан чиқармаганман – 1
2. Дори ичиш вақтига эътиборсизлик қиласизми?
Ҳа – 0
Йўқ – 1
3. Ўзингизни яхши ҳис қилган пайтингизда дори ичишни тўхтатасизми?
Тўхтатаман – 0
Тўхтатмайман – 1
4. Дори қабул қилгандан кейин ўзингизни ёмон ҳис қилсангиз дори қабул қилишни тўхтатасизми?
Тўхтатаман – 0
Тўхтатмайман – 1

Саволларга жавоб бериш асносида 2 ва ундан кам балл тўплаган беморларда дорига мувофиқлик йўқ, 3 балл тўплаганларда дорига етарлича мувофиқлик йўқ ва ушбу ҳолат бўйича хавф гуруҳига киради, 4 балл тўплаган беморларда дорига мувофиқлик мавжуд деб ҳисобланади.

Лаборатор текшириш усуллари

Қоннинг умумий таҳлили

Умумий қон таҳлилининг асосий қисми Sysmex ХТ–4000i (Япония) автоматик гематологик анализаторида амалга оширилди. Эритроцитлар, лейкоцитлар сони, гемоглобин, гемокрит, тромбоцитлар сони, ЭЧТ кўрсаткичлари аниқланди. Қондаги гемоглобин миқдорини аниқлаш бирлаштирилган гемоглобин цианид усулида, эритроцитлар сони ягона

Горяев усулида, эритроцитлар чўкиш тезлиги Панченко аппаратида 100 мм ли найчада қонни 5% ли натрий цитрат эритмаси билан аралаштирилган ҳолатда аниқланди.

Қоннинг биокимёвий таҳлили

Қоннинг биокимёвий текшируви учун эрталаб оч қоринга беморлар дори воситаларини қабул қилишдан олдин билак венасидан 9 мл қон олинди. Олинган қон центрифуга аппаратида 15 дақиқа давомида зардоб ажралгунча айлантирилди. Текширувлар Humaclot Duo (Германия) анализаторида Beckman Coulter (Япония) компанияси реагентлари тўплами билан ўтказилди. Қондаги глюкоза миқдори глюкозооксидаза услубида аниқланди. Барча беморларда АЛТ, АСТ, умумий билирубин, мочевино, креатинин миқдорлари аниқланди. Шу билан бирга липид спектр кўрсаткичлари колориметрик фотометрик услубда ва атерогенлик кўрсаткичи автоматик ҳисоблаш орқали аниқланди.

Коагулограмма текшируви

Коагулограмма текшируви кўрсаткичлари: ПТИ, ТВ, ФҚТВ, МНО, фибриноген автоматик коагулометр «DESTINY MAX» («Tcoag» компанияси маҳсулоти, Ирландия) ёрдамида амалга оширилди.

Қондаги цитокинлар миқдорини аниқлаш

Қон зардоби цитокинлари (IL – 1 β , IL – 6) кўрсаткичлари уч фазали иммунофермент таҳлил ёрдамида аниқланди. Бунинг учун «Humalalyzer 2000» (Германия) аппаратидан фойдаланилди. Тўпланда турли эпитопли махсус IFN-gamma моноклонал антителалари ишлатилди. Улардан бири қаттиқ фазада иммобилизацияланган (ички юзада), иккинчиси пероксидаза билан конъюгирланган. Меъёрий кўрсаткичлар: IL – 1 β – <5,0 пг/мл, IL – 6 – <7,0 пг/мл.

Тромбоцитлар агрегациясини текшириш

Тромбоцитларга бой цитратли зардобдаги тромбоцитлар агрегациясини Борн ва О'Брайен усулида текшириш тромбоцитлар агрегациясининг AGGR

дастури бўйича компьютерли қайта ишлаш орқали икки каналли лазерли Алат – 2 Биола анализаторида (БИОЛА НПФ, Россия) бажарилди. Бу ускунада тромбоцитлар агрегацияси анъанавий турбодометрик усулда текширилади, бунда тромбоцитлар билан бойитилган зардоб (ТБЗ)нинг нур ўтказишидаги ўзгаришлар қайд қилиб борилади. Нур ўтказиш фоизларда ифодаланади:

- ТБЗнинг бошланғич нур ўтказиши 0% деб қабул қилинади;
- тромбоцитлар кам бўлган зардоб (ТКЗ) нур ўтказиши 100% деб қабул қилинади.

ТБЗ олиш учун оч қоринга (овқат истеъмол қилгандан 12 соат ўтгач) эрталабки соатларда стандарт услубда 3,8% ли натрий цитрат солинган пробиркага 4,5 мл га 9:1 нисбатда олинган тоза қон қўшилди. Дақиқасига 1000 та айл./тезликда 10 дақиқа давомида центрифугалангандан кейин тромбоцитларга бой зардоб ҳосил бўлди. Дақиқасига 3000 айланма тезликда 15 дақиқа центрифугалангандан кейин тромбоцитлари жуда кам бўлган зардоб олинди. Тромбоцитлар агрегациясини текшириш қон олингандан кейинги 1 соат мобайнида амалга оширилди.

Тромбоцитларнинг спонтан ҳамда индуцирланган агрегациялари баҳоланди, тромбоцитлар агрегацияси индуктори сифатида АДФнинг 0,1, 1,0 ва 5,0 мкмоль эритмасидан фойдаланилди, агрегатларнинг ўргача ўлчами максимал қиймати аниқланди ва нисбий бирликларда ўлчанди. 5,0 мкмоль концентрациядаги АДФ билан индуцирланган агрегация учун агрегация даражаси индуктор қўшилгандан кейин нур ўтказишнинг максимал ортиши сифатида аниқланди ва % ларда ўлчанди. Меъёр қийматлар тариқасида қабул қилинди: спонтан агрегация учун – 1,0–1,5 нисб.бирл., 0,1 мкмоль АДФ билан индуцирланган учун – 1,0–2,0 нисб.бирл., 1,0 мкмоль АДФ билан индуцирланган учун – 1,5–5,5 нисб.бирл., 5 мкмоль АДФ билан индуцирланган учун – 25–72%.

Қуйида тромбоцитларнинг спонтан агрегацияси ва 5,0 мкмоль АДФ билан индуцирланган агрегациянинг нормал ҳамда юқори даражалари

эгриликлари келтирилган (2.2–2.5 расмлар).

<p>2.2-расм. Спонтан агрегация. Референс чегаралари: амплитуда R-эгрилик амплитудаси 1,5 нисб.бирл.дан катта эмас, нур ўтказиш эгрилиги 5% дан кўп эмас.</p>	<p>2.3-расм. 5 мкмоль АДФ билан индуцияланган агрегация. Референс қийматлари: нур ўтказиш амплитудаси эгрилиги 50–72%, икки босқичли эгрилик (кам ҳолларда бир босқичли) қайтмас (озод бўлиш босқичи мавжудлиги).</p>
<p>2.4-расм. Спонтан агрегация. I босқич қайтмас. 3,92%, 3,48 нисб.бирл. Спонтан агрегациянинг R-эгрилиги амплитудаси ортиши.</p>	<p>2.5-расм. 5 мкмоль АДФ индуцияланган агрегация. I босқич қайтмас. 80%. Нур ўтказиш эгрилиги амплитудаси ошиши, озод қилиш босқичининг индуцияланган агрегация босқичи билан қўшилиши.</p>

Манба: А.Г.Кочетов, О.В.Лянг. Тромбоцитлар агрегациясини текшириши.

Резистентлик мезони сифатида тромбоцитлар агрегацияси эгрилигида ажралиш фазасининг мавжудлиги ва $>1,5$ нисб.бирл. тромбоцитлар спонтан агрегация даражаси ҳамда 5,0 мкмоль АДФ билан индуцияланган тромбоцитлар агрегациясининг $>72\%$ даражаси ишлатилди.

Инструментал текшириш усуллари

Электрокардиография (ЭКГ)

Барча беморларга электрокардиография текшируви «BTL 08» (Буюк Британия) электрокардиограф аппаратида стандарт усулда амалга оширилди ва 12 та тармоқлардаги ўзгаришлар ёзиб олиниб, чап қоринча гипертрофияси, ST сегмент депрессияси, T тишчадаги ўзгаришлар таҳлил қилинди.

Динамик жисмоний зўриқиш синамаси (тредмил – тест)

Барча беморларга динамик жисмоний зўриқиш синамаси (тредмил – тест) BTL 08 SD (Буюк Британия) югуриш йўлакчасида стандарт усулда субмаксимал ЮҚСга етгунча ўтказилди. Керакли диагностик мезонларга етказилганда миокард ишемияси белгилари кузатилмаганда тест «манфий» деб топилди. Агар миокард ишемиясининг объектив (ЭКГ белгиси) ёки субъектив (стенокардия хуружи) белгилари пайдо бўлса, тест «мусбат» саналди. Тест мусбат бўлганда стенокардиянинг функционал синфлари (ФС) қуйидагича баҳоланди: I ФС – зўриқишга юқори толерантлик, II ФС – зўриқишга ўртача толерантлик, III ФС – зўриқишга паст толерантлик.

Эхокардиография (ЭхоКГ)

Барча беморларга эхокардиография текшируви кўп функцияли ультратовушли №2PHILIPS сканер аппаратида (Голландия) 3,5 Мгрли датчикда амалга оширилди. Текширувлар беморларда ёнбош ҳолатда икки ўлчамли эхокардиография ва доплер-эхокардиография усулида Америка эхокардиография ассоциацияси (ASE) тавсияларига мувофиқ ўтказилди. Текширув натижасида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: чап қоринча (ЧҚ) сўнгги систолик ва сўнгги диастолик ўлчови (ССУ ва СДУ), сўнгги систолик ва сўнгги диастолик ҳажми (ССХ ва СДХ), ЧҚ орқа деворининг қалинлиги (ЧҚОДҚ) ва қоринчалараро тўсиқнинг қалинлиги (ҚАТҚ), чап бўлмачанинг (ЧБ) ўлчови, ЧҚ қисқариш фракцияси (ҚФ), зарб ҳажми (ЗХ)-ССХ ва СДХ ўртасидаги фарқ аниқланди, ҳамда Devereux R.V. формуласи асосида ЧҚ миокарди вазни (ЧҚМВ) ҳисобланди:

$$\text{ЧҚМВ} = 1,04 [(\text{СДУ} + \text{ЧҚОДҚ} + \text{ҚАТҚ})^3 - \text{СДУ}^3] \times 0,8 + 0,6.$$

ЧҚ қон отиш фракцияси қуйидаги формула асосида ҳисоблаб чиқилди:

$$\text{ЧҚОФ} = ((\text{СДХ} - \text{ССХ}) / \text{СДХ}) \times 100\%$$

ЧҚ диастолик дисфункцияси доплер эхокардиография текшируви ёрдамида ўпка веналари орқали трансмитрал диастолик оқим кўрсаткичларини аниқлаш орқали ташхисланди.

Қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви (УТТ)

Барча беморларда қорин бўшлиғи аъзолари ультратовуш текшируви АссuviхV (Корея) аппаратида бажарилди ва ички аъзолар (жигар, талоқ)даги ўзгаришлар таҳлил қилинди.

§2.3. Статистик таҳлил

Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили «SPSS18.0» (SPSS Inc., Chicago, IL) компьютер дастуридан фойдаланиб амалга оширилди. Тақсимлаш турига кўра параметрик ёки нопараметрик статистик таҳлил усули қўлланилди.

Параметрларни қайта ишлаш Microsoft Office Exel – 2010 дастурий пакети ёрдамида маълумотлар сериясининг фоизи (%)ни аниқлаш орқали бажарилди: ўртача арифметик қиймат ($M - \text{Mean}$) ва ўртача арифметик хатоликлар ($m = \text{Std. error}$) ҳисобланди. 95% ишончлилик интервали ҳисобланди–ИИ (95% CI). Маълумотлар $M \pm m$ кўринишида берилди. Миқдорий кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар белгиларнинг тақсимланиш турига кўра Стьюдент t-мезони ёки Манн–Уитнининг U-мезони бўйича кўрсатилди. Гуруҳлар ўртасида сифат кўрсаткичлари бўйича фарқлар ишончлилиги Хи квадрат тести ёрдамида аниқланди. Чизикли корреляцион таҳлил ўтказилди. Корреляция таҳлилида Пирсон корреляцияси коэффицентидан фойдаланилди ва ишончлилик жадвали бўйича унинг аҳамиятлилиги аниқланди. Корреляцион боғланиш мавжуд эмаслиги ҳақида статистик гипотеза Spearman усулида текширилди. Маълумотлар таҳлили натижалари фарқлар $p < 0,05$ кўрсаткичида статистик аҳамиятли деб

ҳисобланди. $p < 0,001$ да – жуда ишончли, $p > 0,05$ да эса ишончсиз деб топилди.
Хавф омилларининг аспиринага резистентликка таъсири кўп кадамли
регрессион таҳлилда ўрганилди.

III БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА АСПИРИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК ДИАГНОСТИКАСИ ВА КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ

§3.1. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси ва аспириinning унга таъсирини баҳолаш

Тадқиқотимизда ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси АСК қабул қилиш давомийлигига кўра кўриб чиқилган.

Тромбоцитлар агрегация функциясига аспириinning таъсирини баҳолаш мақсадида беморлар тўрт гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга – бир йилгача АСК қабул қилган, 2-гуруҳга – АСКни 1 йилдан 5 йилгача бўлган муддатда қабул қилган, 3-гуруҳга – АСК препаратини 5 йилдан кўп муддат давомида қабул қилаётган беморлар киритилди ва назорат гуруҳини АСК қабул қилмаган беморлар ташкил қилди. Барча гуруҳ беморларда тромбоцитларнинг спонтан ҳамда АДФ-индуцирланган агрегациясини ўртача кўрсаткичлари солиштирма баҳоланди.

Тадқиқот натижасига кўра, тромбоцитлар агрегациясининг барча кўрсаткичлари назорат гуруҳини ташкил қилган АСК қабул қилмаган беморларда асосий гуруҳни ташкил қилган АСК қабул қилган 1чи ва 2 чи гуруҳдаги беморлар кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамиятли тарзда юқори эканлиги қайд этилди ($p < 0,05$). Шунингдек, АСК қабул қилиш давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган 3 гуруҳ беморлари агрегация кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан паст эканлиги аниқланди, аммо фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($p > 0,05$).

3.1-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриш мумкинки, аспирин қабул қилиш давомийлиги ортиши билан тромбоцитларнинг спонтан агрегацияси ҳамда АДФ-индуцирланган агрегациясида гуруҳлараро фарқланишни кўрсатди. Жумладан, 1 чи гуруҳ агрегация кўрсаткичлари 2 чи ва 3 чи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан энг пастлиги аниқланди.

3.1-жадвал

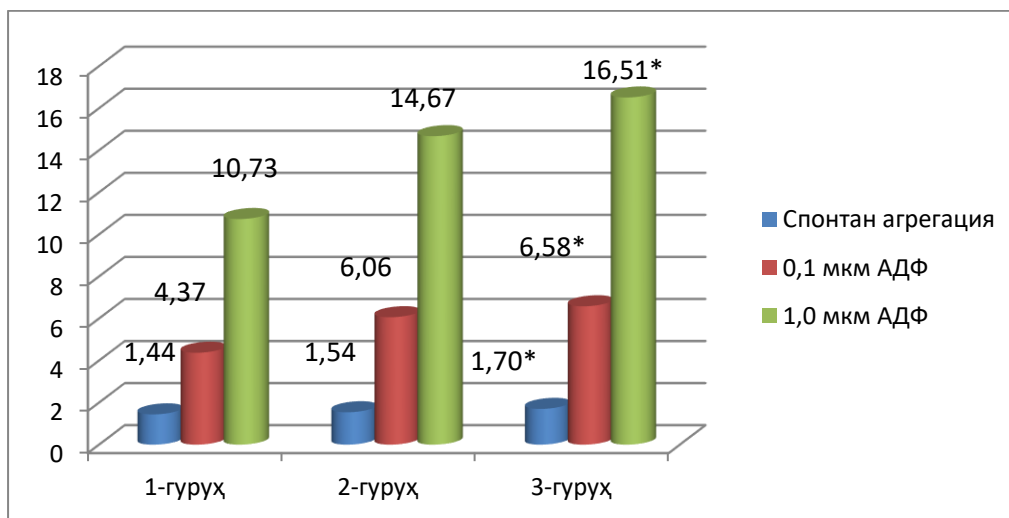
Аспирин қабул қилишнинг давомийлигига боғлиқ ҳолда юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари (M±SD)

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

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

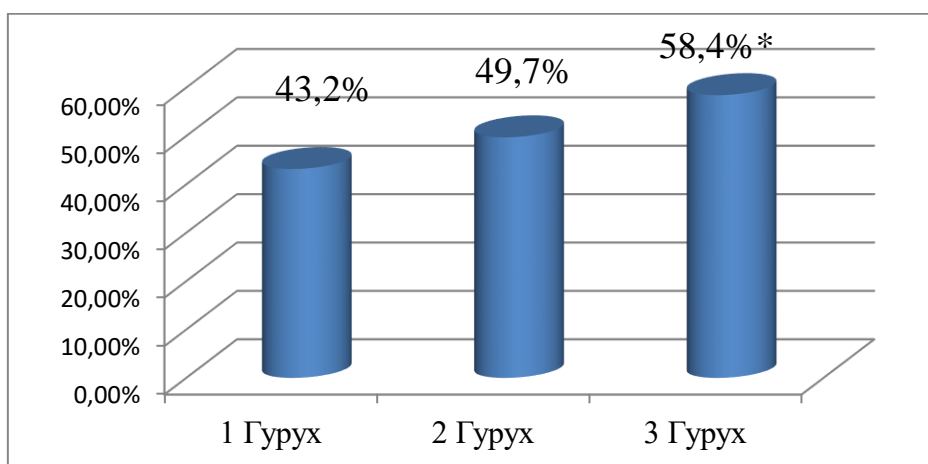
3-гуруҳдаги беморларда эса тромбоцитларнинг спонтан агрегацияси ва АДФ-индуцирланган агрегацияси кўрсаткичлари 1чи ва 2 чи гуруҳ беморлари кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлиб, статистик ишонарли фарқлар 1 гуруҳ беморлари кўрсаткичларига нисбатан кузатилди (спонтан агрегация 1,7±0,09 p<0,05, 0,1 мкМ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

гурухида барча тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларида 1 чи ҳамда 3 чи гуруҳ беморларига нисбатан статистик ишонarli фарқланишлар аниқланмади. Натижалар диаграмма кўринишида 3.1 ва 3.2-расмларда келтирилган.



Изоҳ: *- фарқлар 1 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $p < 0,05$).

3.1-расм. Асосий гуруҳдаги беморларда тромбоцитлар спонтан ва 0,1 ва 1,0 мкм АДФ индуцирланган агрегациясининг АСК қабули давомийлигига кўра ўзгариши.

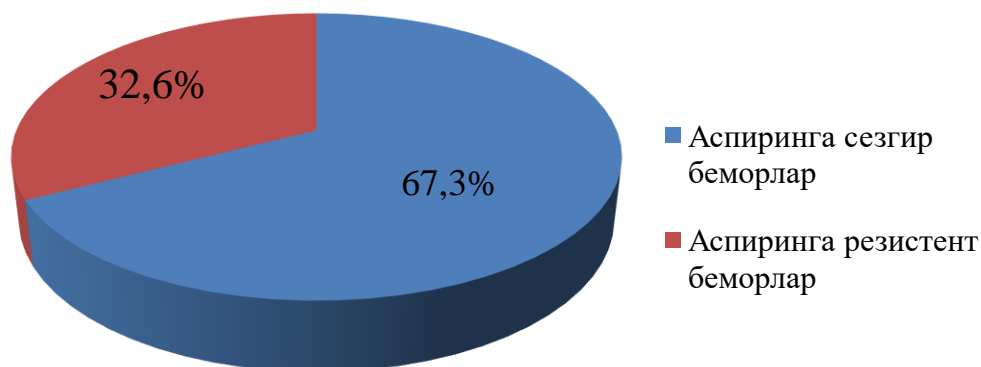


Изоҳ: *- фарқлар 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $p < 0,05$).

3.2-расм. Асосий гуруҳдаги беморларда 5,0 АДФ қўшилганда агрегациянинг ўртача даражалари.

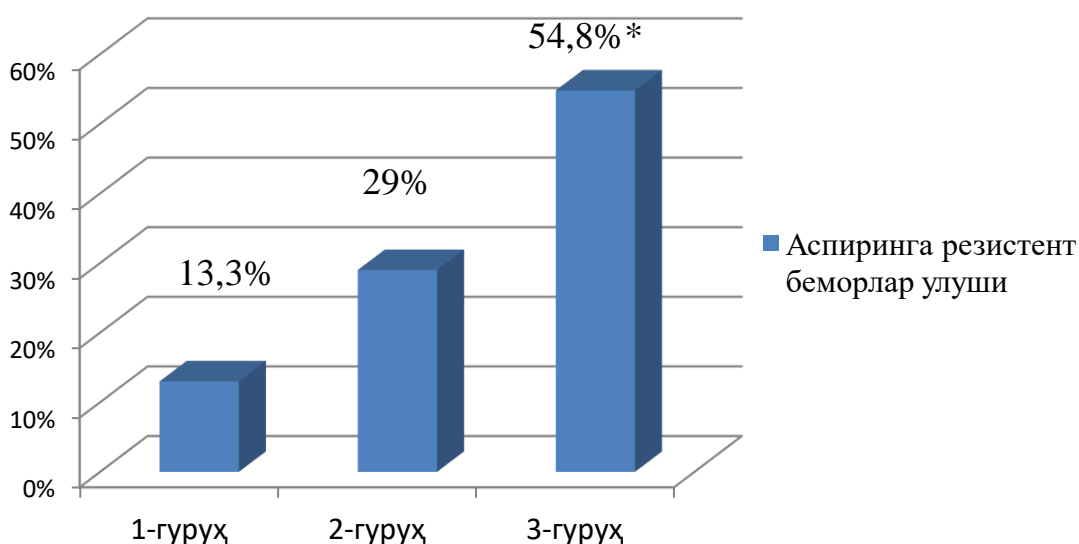
Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, АСК қабул қилиш давомийлиги ортиши билан тромбоцитларнинг ҳам спонтан, ҳам АДФ-индуцирланган агрегацияси статистик аҳамиятли ошиши биргаликда кузатилади ($p < 0,05$).

Тадқиқот давомида юқори агрегацион фаолликка эга беморлар учраши таҳлил қилинди.



3.3-расм. Асосий гуруҳдаги резистент беморлар улуши

3.3-расмда келтирилгандек, асосий гуруҳни ташкил қилган беморлар гуруҳида аспиринга резистентлик улуши 32,6% (30 нафар бемор)ни ва аспиринга сезгир беморлар улуши 62 (67,3%)ни ташкил этди.



Изоҳ: *- фарқлар 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- $p < 0,05$).

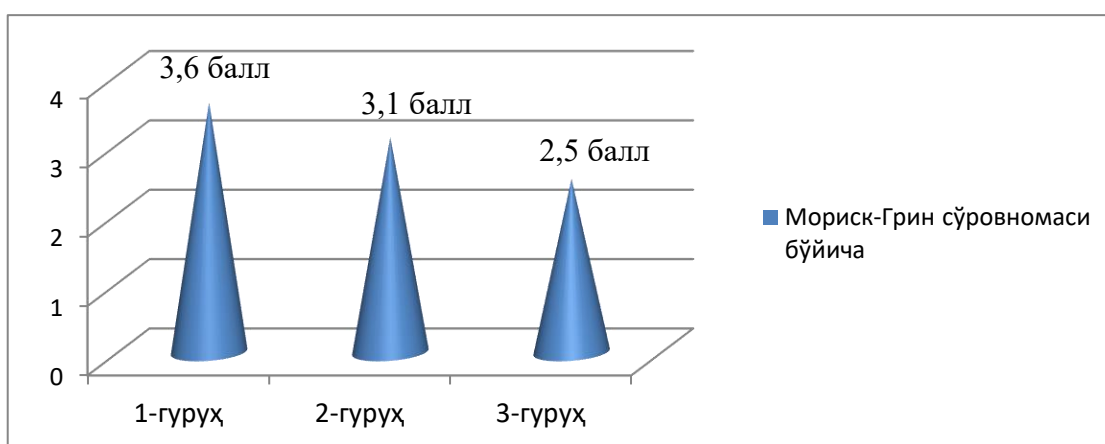
3.4-расм. Аспирин қабул қилиш давомийлиги бўйича аспиринга резистент беморлар улуши

3.4-расм бўйича, 5 йилдан ортиқ АСК қабул қилган беморлардан иборат учинчи гуруҳда 5 йилгача АСК қабул қилган беморлардан иборат иккинчи гуруҳга нисбатан аспиринга резистентлик сезиларли даражада

кўпроқ қайд этилди (мос равишда 54,8% ва 29% $\chi^2=4,24$ $p<0,05$). Шу билан бирга, 1 йилгача АСК қабул қилган 1-гурух беморларда резистентлик учраши 3-гурух беморларига нисбатан камроқ кузатилди (мос равишда 13,3% ва 54,8% $\chi^2=11,63$ $p<0,05$).

Тадқиқотда олинган натижалар шундан далолат берадики, антиагрегантни узоқ муддат давомида қабул қилиш мобайнида олинган агрегация кўрсаткичлари аспиринарезистентликнинг патофизиологик механизми циклооксигеназа ферментининг тромбоцитопоез жараёнидаёқ содир бўлган конформацияли ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу ферментнинг АСК билан ўзаро таъсири бузилишини келтириб чиқаради.

Бунда беморларнинг дори қабул қилиш тартиб-қоидасига қандай амал қилганлиги ва дорига мувофиқликни текшириш муҳим аҳамият касб этади. Шунинг учун беморларда даво тактикасига риоя қилиш даражасини аниқлашда Мориск–Грин сўровномасидан олинган натижалар статистик таҳлил қилинди.



3.5-расм. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда аспирина мувофиқлик даражаси

3.5-расм бўйича, АСК қабул қилиш бўйича дорига мувофиқликнинг Мориск–Грин сўровномасига кўра 1-гурухда 3,6 балл (дорига мувофиқлик сақланган), 2-гурухда 3,1 балл (дорига мувофиқлик етарлича эмас) ва 3-гурухда 2,5 балл (дорига мувофиқлик етарлича эмас) қайд этилди. 5 йилдан ортиқ муддат аспирин қабул қилган беморларда сўровнома бўйича энг паст балл аниқланди ва бу ўз навбатида беморларда дорига мувофиқлик паст

даражада эканлигини кўрсатди.

Дорига нисбатан паст даражадаги мувофиқликнинг эҳтимолий сабаблари ҳақида сўралганда, беморлардан куйидаги жавоблар олинди: унутувчанлик (26,7%), ножўя таъсирлардан кўркиш (55,1%), дори самарасини сезмаслик (8,6%), узок муддат давомида дори-дармонларни қабул қилишни истамаслик (30,1%), бир вақтнинг ўзида кўплаб дори-дармонларни қабул қилиш (16,3%), тавсия этилган дори-дармонларнинг юқори нархи (19,8%). Фақат 62% бемор антиагрегант даво тавсияларига тўлиқ риоя қилди (3.2-жадвал).

3.2-жадвал

Дорига мувофиқлик паст бўлишининг сабаблари (беморлар муносабати, n=92)

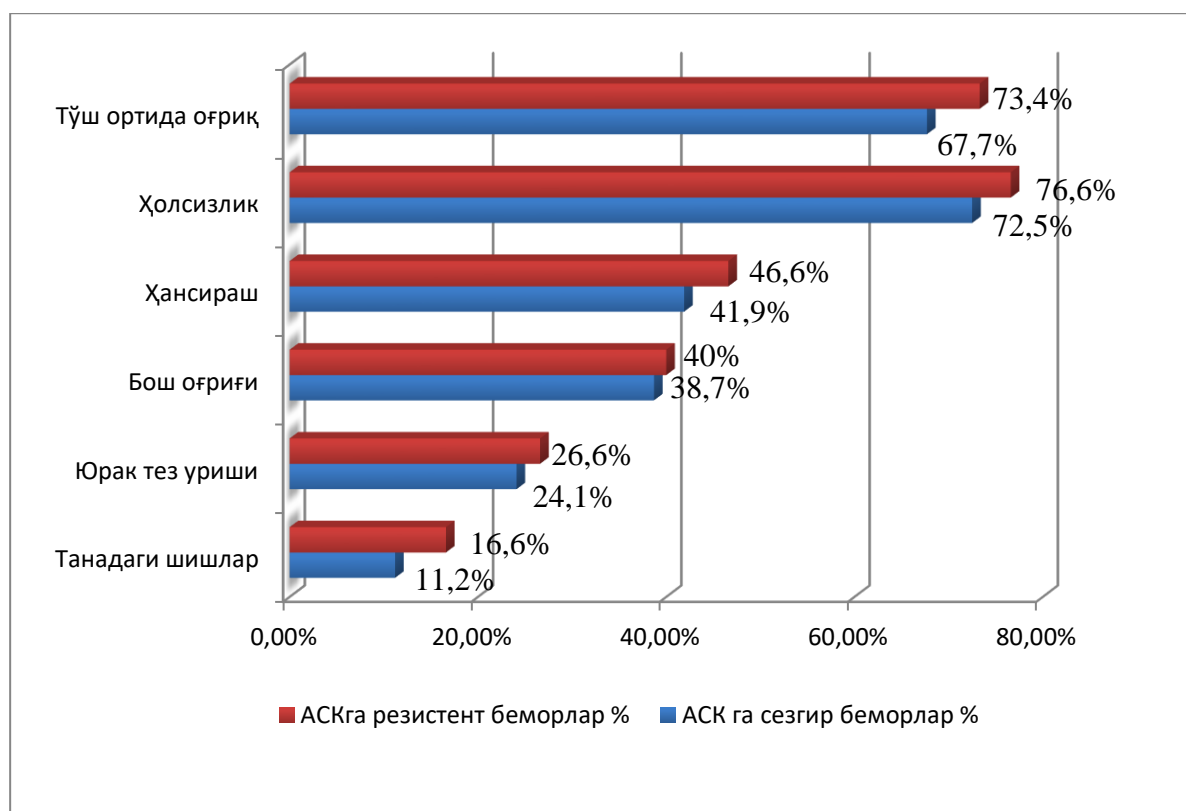
Т/р	Паст даражадаги дориға мувофиқлик сабаблари	Жавоблар сони n, %
1	Унутувчанлик	31 нафар (26,7%)
2	Ножўя таъсирдан кўркиш	64 нафар (55,1%)
3	Дори самарасини сезмаслик	10 нафар (8,6%)
4	Узоқ муддат дори қабул қилишни истамаслик	35 нафар (30,1%)
5	Дорилар сонининг кўплиги	19 нафар (16,3%)
6	Препарат нархининг қимматлиги	23 нафар (19,8%)
7	Сабаблар мавжуд эмас (дори тавсиясига тўлиқ амал қилинган)	72 нафар (62%)

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларнинг АСК қабул қилган ва қилмаган гуруҳларида спонтан ва индукторнинг юқори концентрацияси таъсир қилган тромбоцитлар агрегацияси ўзгаришлари кўпроқ кузатилди. Аспирин узок муддат давомида қабул қилганда (айниқса, 5 йилдан ортиқ муддатда) қиска муддат АСК қабул қилган 1 чи гуруҳ беморларга нисбатан тромбоцитлар агрегаци кўрсаткичларини статистик аҳамиятда юқори эканлиги ($p < 0,05$) қайд этилди.

§3.2. Юрак ишемик касаллиги бўлган аспиринага резистент ҳамда унга сезгир беморларда клиник-лаборатор кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили

Тадқиқотга жалб этилган АСК қабул қилган беморларнинг 32,6%ида ушбу препаратга нисбатан резистентлик ва 67,3%ида АСКга сезгирлик аниқланди. Шаклланган икки гуруҳ: АСКга резистент ва АСКга сезгир беморлар гуруҳида клиник-лаборатор кўрсаткичлар қиёслама ўрганилди.

Дастлаб аспиринарезистентлик мавжуд ва мавжуд бўлмаган ушбу иккала гуруҳ беморларининг шикоятлари таққосланди.



3.6-расм. АСКга резистент ва АСК сезувчан ЮИК билан оғриган беморларнинг шикоятлари бўйича фарқлар.

Физикал текширувлар бўйича текширилаётган гуруҳларда статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади (3.3-жадвал).

Юрак қисқаришлари сони иккала гуруҳда ҳам меъёрий кўрсаткичларда бўлди: АСКга резистент беморларда 1 дақиқада 76.93 ± 1.73 та ҳамда АСКга сезувчан беморларда 1 дақиқада 74.42 ± 1.42 та бўлди ва гуруҳлар аро фарқлар

статистик аҳамиятга эга бўлмади ($p>0,05$).

3.3-жадвал

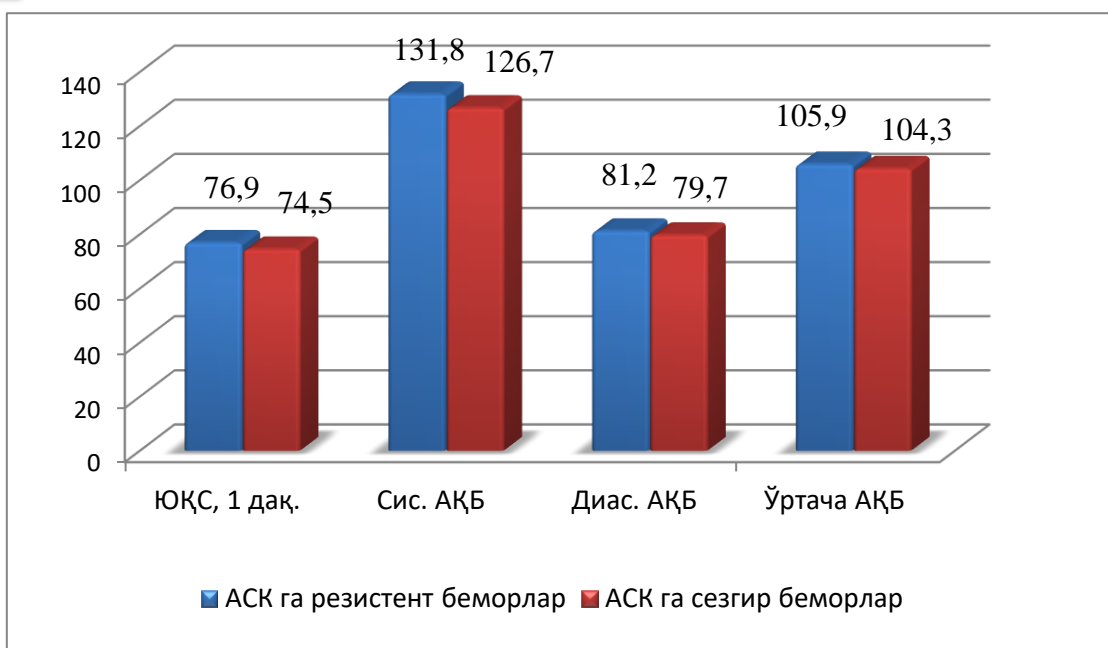
Юрак ишемик касаллиги билан оғриган аспирига резистент ва аспирига сезгир беморларнинг физикал текширувлари бўйича солиштирма таҳлил

Кўрсаткичлар	Аспирига резистент беморлар (n=30)	Аспирига сезгир беморлар (n=62)	P
Физикал текширувлар			
ЮҚС, та 1 дақ.	76,9±1,7	74,4±1,4	>0,05
Систолик АҚБ мм.сим.уст.	130,3±2,2	127,7±1,5	>0,05
Диастолик АҚБ мм.сим.уст.	81,5±1,2	80,1±0,8	>0,05
Ўртача АҚБ мм.сим.уст.	105,9±1,5	104,3±1,0	>0,05

Изоҳ: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ.

Аспирига резистентлик ва сезгирлик аниқланган иккала гуруҳда ҳам систолик ва диастолик АҚБ бўйича кўрсаткичлар меъёр даражасида бўлди, гуруҳлар ўзаро таққосланганда статистик ишонarli фарқланишлар аниқланмади: аспирига резистент беморларда систолик АҚБ 130,3±2,2 мм.сим.уст., диастолик АҚБ 81,5±1,2 мм.сим.уст., ўртача АҚБ 105,9±1,5 мм.сим.уст., АСКга сезгир беморларда эса систолик АҚБ 127,7±1,5 мм.сим.уст., диастолик АҚБ 80,1±0,8 мм.сим.уст. ва ўртача АҚБ 104,3±1,0 мм.сим.уст.га тенг бўлди ($p>0,05$)(4.1-расм).

Физикал текширув натижалари бўйича диаграмма 3.7-расмда кўрсатилган.



3.7-расм. Аспиринга резистент ва унга сезувчан ЮИК билан оғриган беморларда физикал кўрсаткичлар бўйича фарқлар.

Лаборатор кўрсаткичлар бўйича ўтказилган қиёслама таҳлилда умумий қон таҳлили (гемоглобин, эритроцит, лейкоцит, тромбоцит, ЭЧТ) ва коагулограмма кўрсаткичлари (ПТИ, фибриноген, АЧТВ) бўйича иккала гуруҳда ҳам статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

Аспиринга резистент беморлар гуруҳида қон таркибидаги гемоглобин миқдори $130,4 \pm 2,9$ г/л, эритроцит миқдори $4,3 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, лейкоцит миқдори $7,03 \pm 0,4 \times 10^9/л$, тромбоцит миқдори $221,9 \pm 10,9 \times 10^9/л$ ва ЭЧТ $9,2 \pm 1,6$ мм/с ни ташкил этди. АСКга сезгирлик мавжуд бўлган беморлар гуруҳида қон таркибидаги гемоглобин миқдори $134,2 \pm 2,2$ г/л, эритроцит миқдори $4,4 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, лейкоцит миқдори $6,7 \pm 0,2 \times 10^9/л$, тромбоцит миқдори $233,6 \pm 8,7 \times 10^9/л$ ва ЭЧТ $7,5 \pm 0,8$ мм/с ни ташкил этди. Фақат АСКга резистент беморлар гуруҳида

Қоннинг биокиомёвий таҳлилида АЛТ, АСТ, умумий биллирубин кўрсаткичлари иккала гуруҳда ҳам фарқ қилмади. Фақат АСКга резистент беморлар гуруҳида АСКга сезгирлик мавжуд беморлар гуруҳига нисбатан глюкоза миқдорининг юқорилиги қайд этилди ва гуруҳлар аро фарқланишлар статистик аҳамият касб этди ($7,1 \pm 0,5$, $p < 0,05$), креатинин ва мочевина кўрсаткичлари эса нисбатан баланд бўлди, аммо кўрсаткичлар статистик

аҳамиятга эга бўлмади (3.4-жадвал).

3.4-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган аспиринга резистент ва аспиринга сезгир беморларнинг лаборатор текширувлари бўйича солиштирма таҳлил

Кўрсаткичлар	Аспиринга резистент беморлар (n=32)	Аспиринга сезгир беморлар (n=60)	P
Умумий қон таҳлили			
Гемоглобин, г/л	130,4±2,9	134,2±2,2	>0,05
Эритроцит, 10 ¹² /л	4,3±0,1	4,6±0,1	>0,05
Лейкоцит, 10 ⁹ /л	7,0±0,4	6,7±0,3	>0,05
Тромбоцит, 10 ⁹ /л	221,9±10,9	233,6±8,7	>0,05
ЭЧТ, мм/с	9,2±1,6	7,5±0,8	>0,05
Қон биокимёвий таҳлили			
АЛТ, нис.бир.	25,6± 0,8	25,4 ± 0,8	>0,05
АСТ, нис.бир.	19,6±0,5	20,7 ± 0,6	>0,05
Умумий биллирубин, мкмоль/л	9,5± 0,6	10,4 ±0,7	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	7,1±0,6	5,7±0,3	<0,05
Мочевина, ммоль/л	6,5±0,2	7,2±0,5	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	79,6±1,2	81,3±1,7	>0,05
Коагулограмма			
ПТИ, %	88,3±1,6	91,5±1,6	>0,05
Фибриноген, г/л	372,7±15,5	371,1±14,0	>0,05
ФҚТВ, с	27,9±0,9	27,7±0,7	>0,05
Липид спектр			
ХС, ммоль/л	5,3±0,2	4,5±0,1	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,8±0,2	1,5±0,1	<0,05
ЮЗЛП, ммоль/л	1,1±0,1	1,0±0,0	>0,05
ПЗЛП, ммоль/л	3,6±0,2	3,2±0,1	<0,05
ЖПЗЛП, ммоль/л	0,3±0,1	0,3±0,0	>0,05

Изох: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

Липид спектр кўрсаткичларидан холестерин (мос равишда 5,3±0,2 ва 4,51±0,1, p<0,01) ва ПЗЛП (мос равишда 3,6±0,1 ва 3,2±0,1, p<0,05) ва триглицеридлар (мос равишда 1,8±0,2 ва 1,5±0,1, p<0,05) микдори АСКга

резистент беморлар гуруҳида АСКга сезгучан беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли фарқланишга эга бўлди.

Қолган атероген липопротеидлар жумладан, жуда паст зичликдаги липопротеидлар (ЖПЗЛП) кўрсаткичлари АСКга резистент беморлар гуруҳида таққосланаётган гуруҳга нисбатан юқорироқ бўлди, бироқ фарқланишлар статистик ишончли бўлмади (мос равишда $0,3\pm 0,1$ ва $0,3\pm 0,0$, $p>0,05$). Антиатероген юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) эса АСКга резистент беморлар гуруҳида ва АСКга сезгучан беморлар гуруҳида ўзаро статистик аҳамиятли фарқланишларга эга бўлмади (мос равишда $0,3\pm 0,1$ ва $0,3\pm 0,1$, $p>0,05$).

3.5-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган аспирига резистент ва аспирига сезгучан беморларда ўтказилган ЭхоКГ текшируви натижаларининг солиштирма таҳлили

Кўрсаткичлар	Аспирига резистент беморлар (n=32)	Аспирига сезгир беморлар (n=60)	p
ЧҚ СДЎ, см	$5,15\pm 0,11$	$5,04\pm 0,07$	$>0,05$
ЧҚ ССЎ, см	$3,75\pm 0,11$	$3,55\pm 0,08$	$>0,05$
ЧҚ СДХ, мл	$129,63\pm 6,27$	$124,31\pm 4,54$	$>0,05$
ЧҚ ССХ, мл	$83,2\pm 2,64$	$75,6\pm 2,12$	$>0,05$
ЧҚОФ, %	$53,57\pm 1,2$	$56,89\pm 0,86$	$<0,05$
Трансмитрал оқим кўрсаткичлари			
Е, м/с	$0,49\pm 0,05$	$0,44\pm 0,03$	$>0,05$
А, м/с	$0,71\pm 0,04$	$0,75\pm 0,06$	$>0,05$
Е/А	$0,69\pm 0,02$	$0,59\pm 0,04$	$>0,05$

Изоҳ: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

3.5-жадвал бўйича, ЭхоКГ даги ўзгаришлар – кон отиш фракцияси 50% дан камлиги, чап қоринча диастолик дисфункцияси юрак камералари ва клапан аппаратидаги структур бузилишлар иккала гуруҳда ҳам қайд этилди, бироқ статистик аҳамиятли фарқлар кузатилмади.

Шундай қилиб, АСКга резистентлик мавжуд беморларда АСК сезгучан беморлар гуруҳига нисбатан клиник ва лаборатор-инструментал

текширувларда статистик аҳамиятли фарқлар қайд этилмади аммо, ЮИК клиник белгиларининг аспирин резистент беморларда яққолроқ намоён бўлиши кузатилди..

Ушбу ўзгаришлар аспиринрезистентлик ривожланган беморларда касалликнинг нисбатан оғирроқ кечишини ва асоратлар ривожланиш хавфининг юқори бўлишини англатади.

**IV БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ТУРЛИ
КАРДИОВАСКУЛЯР ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ ВА ЯЛЛИГЛАНИШ
ОЛДИ ЦИТОКИНЛАРИНИНГ ТРОМБОЦИТЛАР ФУНКЦИОНАЛ
ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

**§4.1. Юрак ишемияси касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар
агрегациясининг турли кардиоваскуляр хавф омиллари билан
боғлиқлиги**

Кардиоваскуляр хавф омили бўлган беморлар ёшининг тромбоцитлар агрегациясига таъсирини баҳолаш учун ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморлар икки гуруҳга ажратилди:

- ёш ва ўрта ёшдаги беморлар: 60 ёшгача бўлган беморлар (n=23);
- кекса ва қари ёшдаги беморлар: 60 ёш ва ундан катта беморлар (n=69).

Ушбу тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ёш ортиб бориши билан АСК препаратини қабул қилган беморлар гуруҳида тромбоцитларнинг функционал фаоллиги ҳам ошиб бориши аниқланди. Бунда спонтан агрегация $1,63 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), 1,0 мкмоль АДФ қўлланилганда $15,39 \pm 1,04$ ($p < 0,01$) ва 5,0 мкмоль концентрацияда қўлланилганда $54,59 \pm 2,37$ ($p < 0,01$) тромбоцитлар функционал фаоллиги ошиши статистик аҳамиятли бўлди (4.1-жадвал).

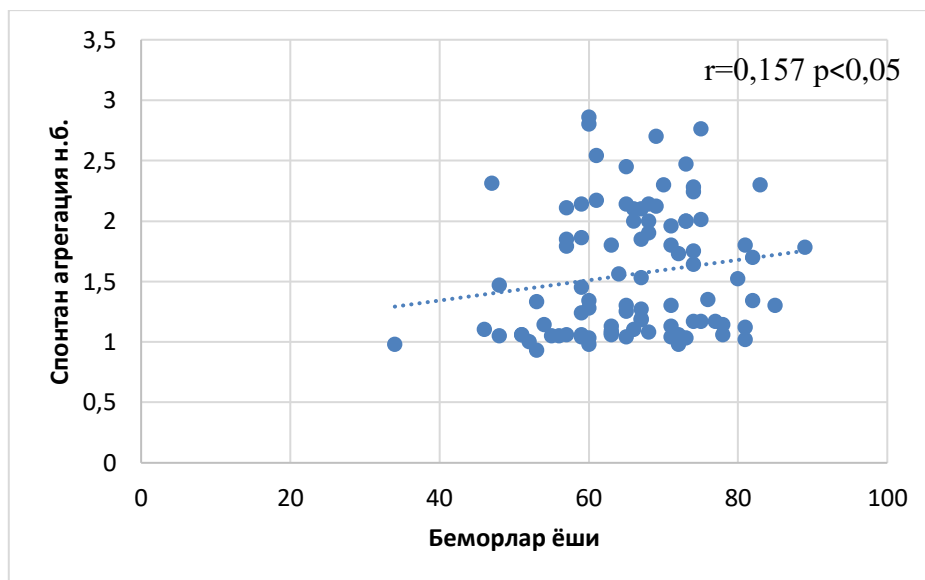
4.1-жадвал

**Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда ёш бўйича тромбоцитлар
агрегацияси солиштира таҳлили, $M \pm m$**

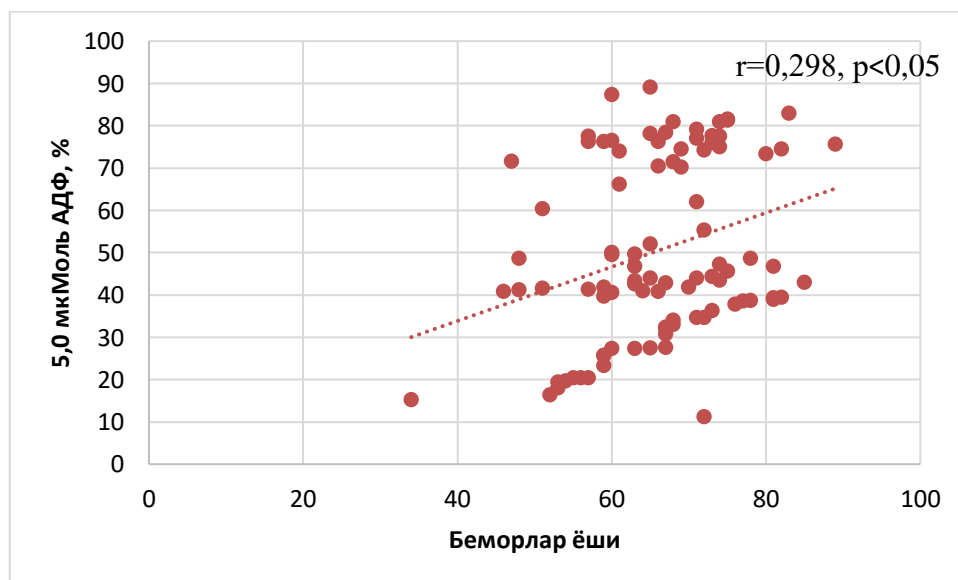
Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
Ёш ва ўрта ёшдаги беморлар n=23	$1,35 \pm 0,09$	$4,66 \pm 1,03$	$9,84 \pm 1,61$	$38,33 \pm 4,4$
Кекса ёшдаги беморлар, n=69	$1,63 \pm 0,07^*$	$6,02 \pm 0,51$	$15,39 \pm 1,04^{**}$	$54,59 \pm 2,37^{**}$

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

Шунингдек, тромбоцитлар агрегацияси ва беморлар ёши ўртасидаги корреляцион боғланишлар ўрганилганда ўзаро ишончли корреляцион боғланишлар спонтан агрегация ($r=0,157$) ($p<0,05$) ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегацияда ($r=0,298$) ($p<0,05$) аниқланди (4.1-4.2-расмлар).



4.1-расм. Спонтан тромбоцитлар агрегацияси ва беморлар ёши ўртасидаги корреляцион боғланишлар.



4.2-расм. 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ва беморлар ёши ўртасидаги корреляцион боғланишлар.

ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегациясининг гендер хусусиятлари ўрганилганда антиагрегант терапия

олган аёлларда эркакларга қараганда тромбоцитлар агрегациясининг барча кўрсаткичлари юқори эканлиги аниқланди. Аммо, гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқланишлар аниқланмади ($p>0,05$) (жадвал 4.2).

4.2-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда жинс бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, $M\pm m$

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
Эркаклар, n=50	1,54±0,07	5,25±0,59	13,1±1,21	49,05±2,96
Аёллар, n=42	1,59±0,08	6,2±0,73	15,12±1,37	52,28±3,32

Изоҳ: p - солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

Маълумки, чекиш ЮИК билан оғриган беморларда касалликнинг авж олиши ва асоратлар ривожланишига сабаб бўлувчи тромбогенез ҳамда эндотелиал дисфункция пайдо бўлишида муҳим аҳамият касб этади. Шу туфайли ушбу омилнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсири баҳоланди.

ЮИК билан оғриган беморларда зарарли одат – чекишнинг мавжуд/мавжуд эмаслигига кўра тромбоцитлар агрегациясини баҳолаш 4.3-жадвалда келтирилган.

4.3-жадвал

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

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

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

Унга кўра, юрак-қон томир касалликлари хавф омили бўлган чекиш мавжуд (n=34) ва чекиш мавжуд бўлмаган (n=58) гуруҳларда статистик аҳамиятли ўзгаришлар спонтан тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларида

(1,79±0.1, p<0,05) ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегация кўрсаткичларида (57,36±3,6, p<0,05) кузатилди.

Тромбоцитлар фаоллигининг ошиши ва юрак-қон томир касалликлари ривожланишида семизликнинг хавф омили сифатидаги аҳамияти сўнгги йилларда тобора ортиб бормоқда. Бундан ташқари семизлик қандли диабет ва артериал гипертензия ривожланишида ҳам асосий хавф омилларидан бири ҳисобланади ҳамда ўлим кўрсаткичларининг ортишига олиб келади. Шунинг учун семизлик қайд этилган ЮИК ТЗС II-III ФС мавжуд бўлган беморларда тромбоцитларнинг агрегация қобилятини ўрганиш кўпчиликда катта қизиқиш уйғотади.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, семизликдан азият чекаётган ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг анча юқори спонтан агрегацияси ва АДФ-индуцирланган агрегация кузатилди (4.4-жадвал).

4.4-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда тана вазни индекси бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, M±m

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
ТВИ<30 кг/м ² , n=59	1,48±0,07	5,23±0,53	13,55±1,15	43,47±2,5
ТВИ>30 кг/м ² , n=33	1,71±0,09*	6,49±0,89	14,81±1,51	63,13±3,25**

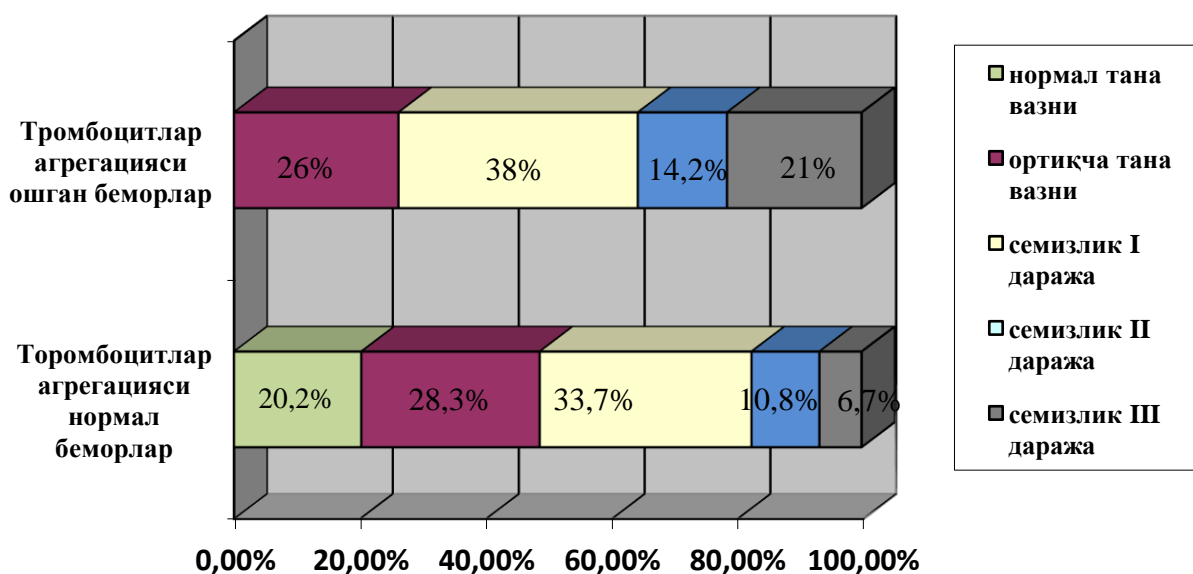
Изоҳ: *– p<0,05, **– p<0,01 фарқлар тана вазни индекси меъёрида бўлган беморлар тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

Таъкидлаш жоизки, семизликнинг турли даражалари қайд этилган беморларда семизлик аниқланмаган шахсларга нисбатан спонтан агрегация кўрсаткичлари (мос равишда 1,71±0,09 ва 1,48±0,07, p<0,05) ва АДФ концентрацияси 5,0 мкмоль бўлганда тромбоцитларнинг АДФ-индуцирланган агрегацияси статистик ишончли юқори бўлди (мос равишда 63,13±3,25 ва 43,47±2,5, p<0,05).

Турли тана вазнига эга ЮИК билан оғриган беморларда

тромбоцитларнинг функционал фаоллигини баҳолаш шуни кўрсатдики, антиагрегант терапия шароитида аёллар ва эркекларда тромбоцитларнинг нормал агрегацияси бўлган гуруҳда ўртача ТВИ $34,6 \pm 7,1$ ни ташкил қилди. Тромбоцитлар агрегацияси юқори бўлган гуруҳда ўртача ТВИ $37,12 \pm 5,47$ ни ташкил этди.

Тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, тромбоцитларнинг нормал агрегацияси бўлган беморлар гуруҳида ТВИ 30,0 дан паст бўлган (28,3%) ва семизликнинг I даражаси бўлган беморлар (33,7%) устунлик қилди, семизликнинг II ва III даражаси қайд этилган беморлар камчиликни ташкил этди (мос равишда 10,8% ва 6,7%).

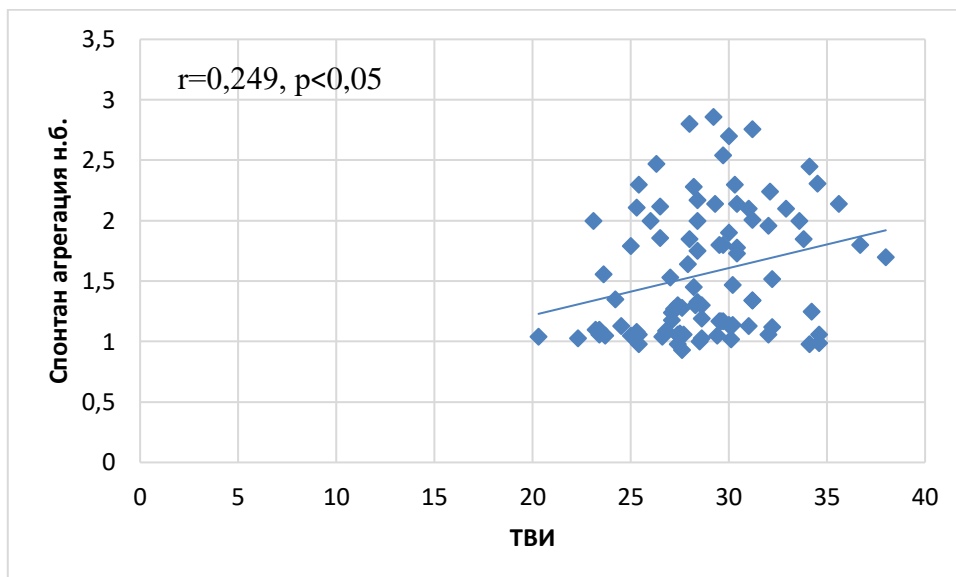


4.3-расм. Тана вазнига боғлиқ ҳолда тромбоцитларнинг нормал ва юқори агрегацияси аниқланган беморларнинг тақсимланиши.

4.3.-расмда келтирилганидек, тромбоцитлар агрегацияси ошган беморлар гуруҳида ТВИ 100% ҳолатда меъёрдан баланд бўлди: 38% – I даражали семизлик, 14,2% – II даражали семизлик, 21,4% – III даражали семизлик, 26,1% – ортиқча тана вазни. Нормал тана вазнига эга беморлар ушбу гуруҳда қайд этилмади. Барча ҳолатда семизлик абдоминал хусусиятга эга бўлди.

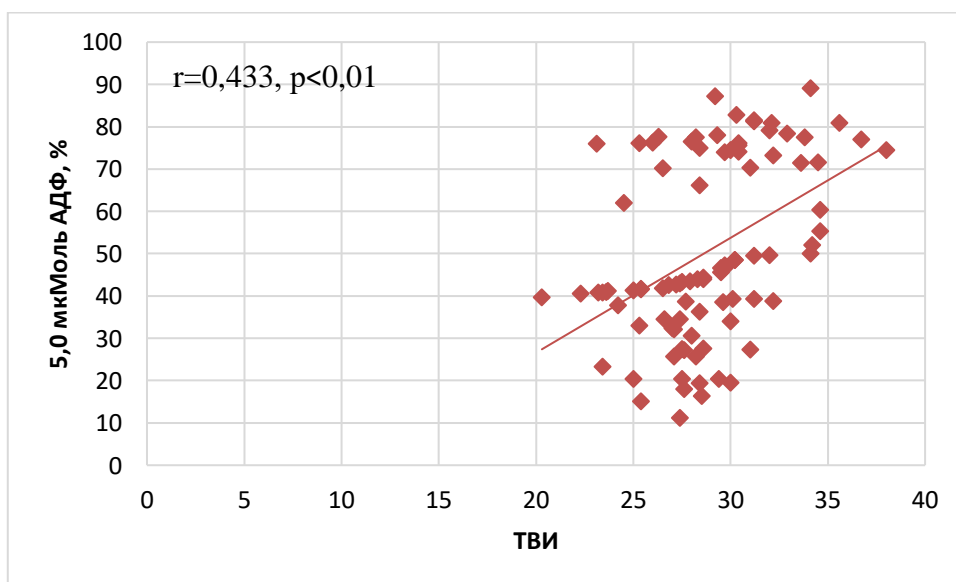
Ортиқча тана вазни қайд этилган беморлар гуруҳида ўтказилган корреляцион таҳлил спонтан агрегация ва тана вазни индекси ўртасида кучсиз

мусбат корреляцион боғлиқликни ($r=0,249$, $p<0,05$)(4.4-расм), ҳамда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ва тана вазни индекси ўртасида ўртача кучли мусбат корреляцион боғланиш мавжудлигини кўрсатди ($r=0,433$, $p<0,05$)(4.5-расм).



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

АДФнинг кичик концентрацияларидаги тромбоцитлар агрегацияси, жумладан 0,1 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегация ($r=0,066$, $p>0,05$) ҳамда 1,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегация кўрсаткичлари ва ТВИ ўртасида ишончли корреляцион боғланишлар аниқланмади ($r=0,079$, $p>0,05$).



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

Маълумки, липидлар алмашинуви бузилишлари ЮИК ривожланишида патогенетик муҳим омиллардан бири ҳисобланади. ЮИК билан оғриган беморларда липид алмашинуви бузилишига боғлиқ равишда тромбоцитлар агрегацияси текшируви ўтказилганда юқори тромбоцитар агрегация қайд этилган беморларда атероген липопротеидлар: умумий холестерин, триглицерид, ЗПЛП ва ЗЖПЛП кўрсаткичлари меъерий тромбоцитлар агрегациясига эга беморларга нисбатан баландроқ бўлиши аниқланди.

Зичлиги паст липопротеидлар (ЗПЛП) кўрсаткичи ошган беморларда спонтан тромбоцитлар агрегацияси ЗПЛП кўрсаткичлари меъерида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли тарзда юқори бўлди (мос равишда $1,76 \pm 0,09$ ва $1,42 \pm 0,06$, $p < 0,01$).

Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларда индуцирланган тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларидан фақат 5,0 мкМ АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ЗПЛП кўрсаткичлари меъерида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли тарзда юқори бўлди ($57,66 \pm 3,03$ ва $45,29 \pm 2,93$, $p < 0,01$) (4.5-жадвал).

4.5-жадвал

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

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

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

Гиперхолестеринемия мавжуд бўлган беморлар гуруҳида 0,1 мкМ АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси холестерин кўрсаткичи меъерида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан юқори бўлди ($14,88 \pm 1,32$ ва $13,36 \pm 1,25$ $p < 0,05$). Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларда 5,0 мкМ АДФ индуцирланган

тромбоцитлар агрегацияси холестерин кўрсаткичи меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан статистик ишонарли тарзда юқори бўлди ($57,66 \pm 3,073$ ва $45,29 \pm 2,93$, $p < 0,05$) (4.6-жадвал).

4.6-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гиперхолестеринемия мавжудлиги бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, $M \pm m$

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

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

Шунингдек, гипертриглицеридемия мавжуд бўлган беморлар гуруҳида фақат спонтан тромбоцитлар агрегацияси триглицерид кўрсаткичи меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан юқори бўлди ($1,78 \pm 0,09$ ва $1,53 \pm 0,06$, $p < 0,05$) (4.7-жадвал).

4.7-жадвал

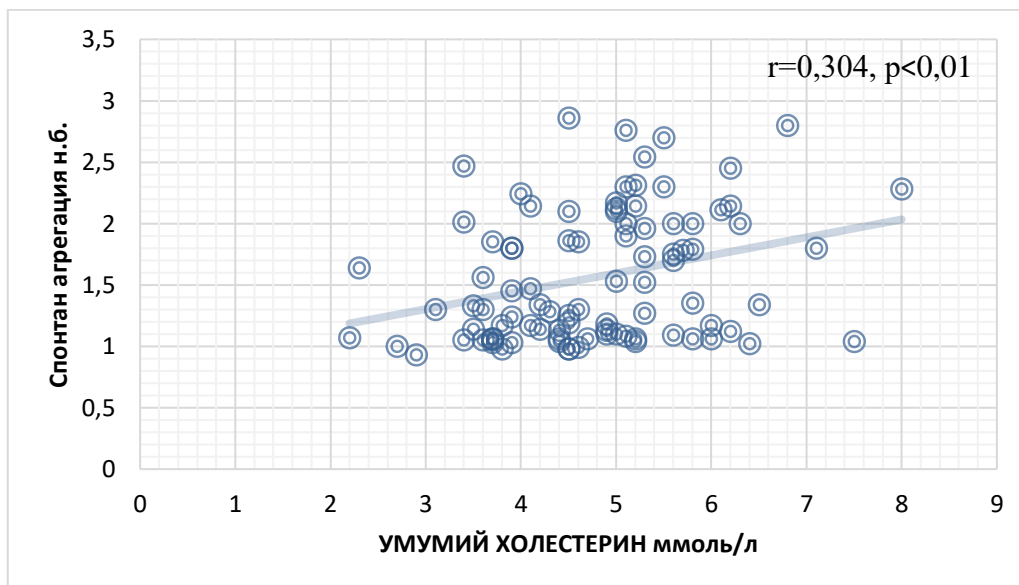
Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гипертриглицеридемия мавжудлиги бўйича тромбоцитлар агрегацияси солиштирма таҳлили, $M \pm m$

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

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

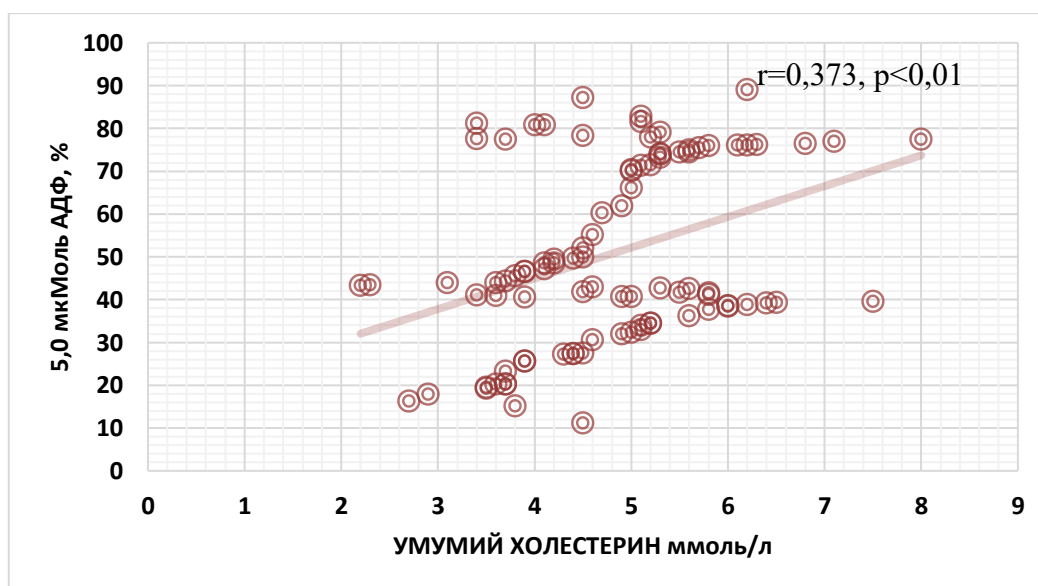
Пирсон бўйича ўтказилган липопропротеидлар ва тромбоцитлар

агрегацияси кўрсаткичлари ўртасида ўтказилган корреляцион таҳлил натижаларига кўра умумий холестерин ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ўртача кучли мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланди ($r=0,304$, $p<0,01$)(4.6-расм).



4.6-расм. Умумий холестерин ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

Шу билан бир қаторда 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ўртача кучли мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланди ($r=0,373$, $p<0,01$)(4.7-расм).

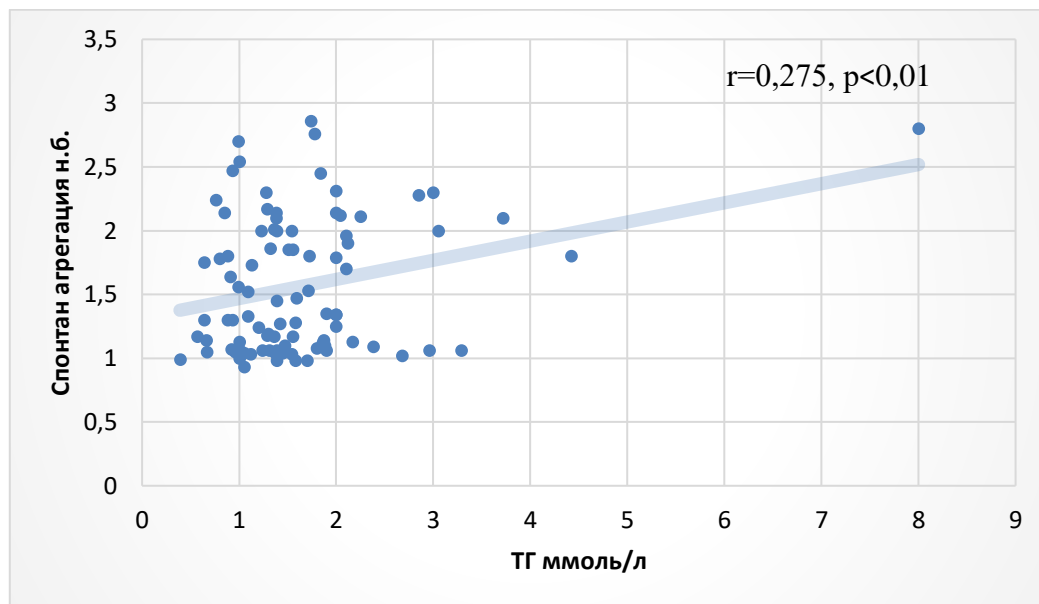


4.7-расм. Умумий холестерин ва 5,0 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

АДФнинг 0,1 ва 1,0 мкмоль кичик концентрациялари ва умумий

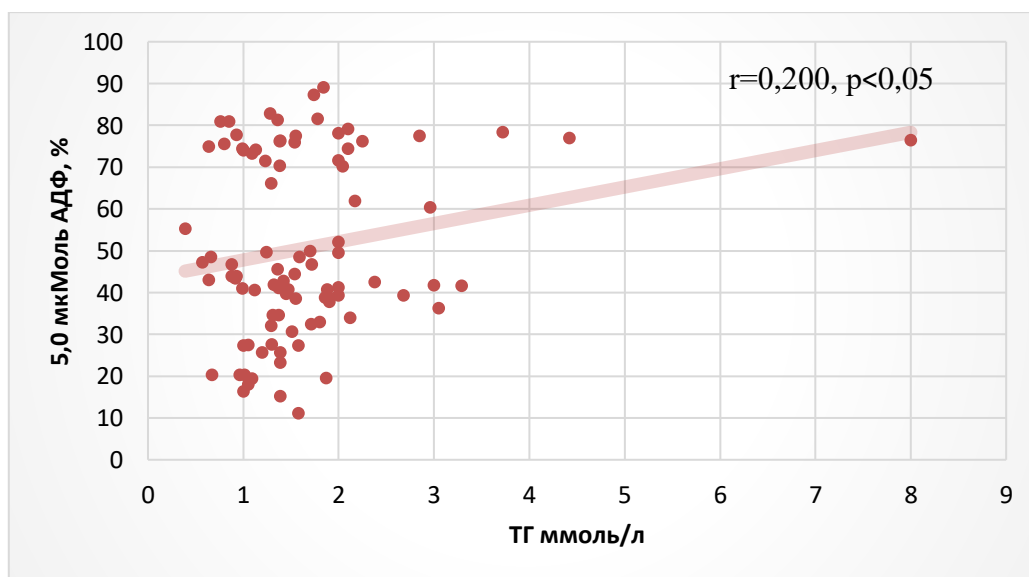
холестерин ўртасида ўзаро корреляцион боғлиқликлар аниқланмади (мос равишда $r=0,071$ ва $r=0,126$, $p>0,05$).

Триглицерид ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида кучсиз тўғри корреляцион боғлиқлик кузатилди ($r=0,275$, $p<0,01$)(4.8-расм).



4.8-расм. Триглицеридлар ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ҳам кучсиз тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,200$, $p<0,05$) (4.9-расм).

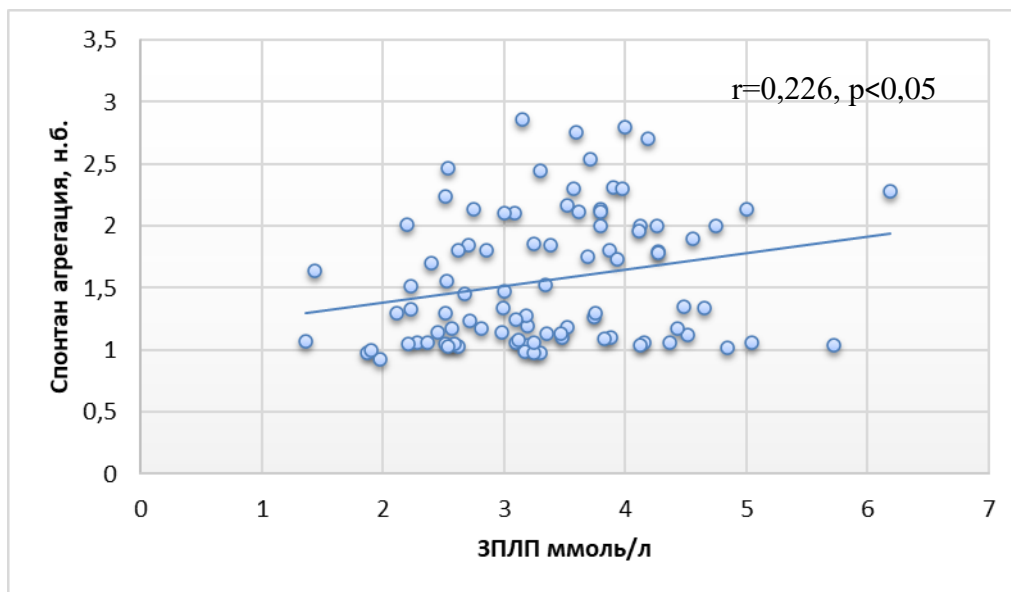


4.9-расм. Триглицеридлар ва 5,0 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

АДФнинг 0,1 ва 1,0 мкмоль кичик концентрациялари ва

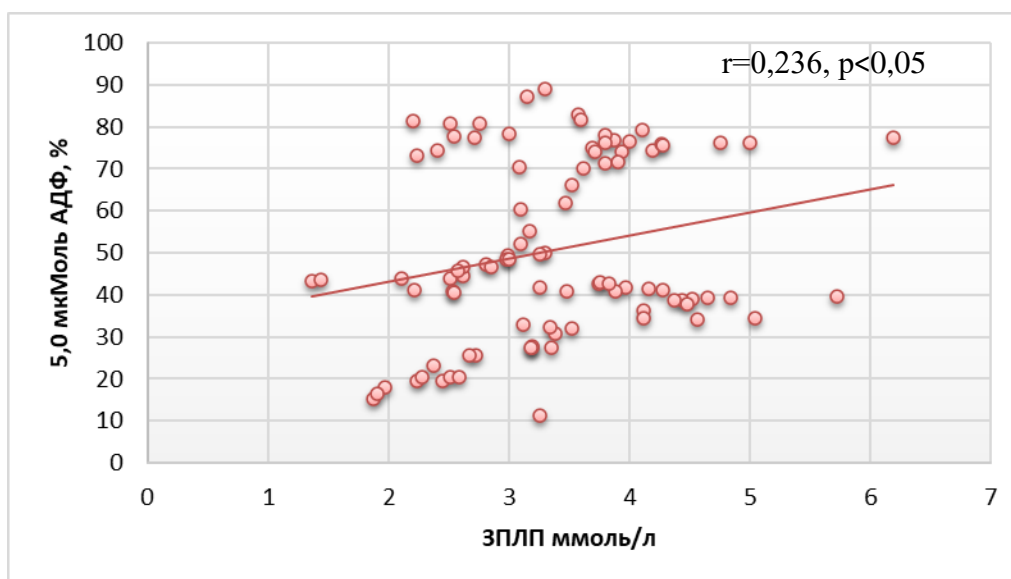
липопротеидлар ўртасида ўзаро корреляцион боғлиқликлар аниқланмади (мос равишда $r=0,048$ ва $r=0,088$, $p>0,05$).

ЗПЛП ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,226$, $p<0,05$)(4.10-расм).



4.10-расм. ЗПЛП ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

Шунингдек, 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,236$, $p<0,05$)(4.11-расм).



4.11-расм. ЗПЛП ва 5,0 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

Пирсон бўйича ўтказилган корреляцион таҳлил ЗЖПЛП ва спонтан

тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,252$, $p>0,05$) ўртасида кучсиз корреляцион боғлиқлик борлигини аниқланди. АДФнинг 0,1 мкмоль ($r=0,045$, $p>0,670$), 1,0 мкмоль ($r=0,078$, $p>0,457$) ва 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ишончли корреляцион боғлиқликлар аниқланмади ($r=0,164$, $p>0,091$).

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

Маълумки, ЮИК кўп ҳолларда гипертония касаллиги ва қандли диабет 2 тип билан бирга кечади. Тадқиқот натижаларига кўра, ЮИК ва гипертония касаллиги бирга кечганд беморларда гипертония касаллиги мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичларининг юқори эканлиги қайд этилди, аммо гуруҳлар аро статистик аҳамиятли фарқланишлар аниқланмади ($p<0,05$) (4.8-жадвал).

4.8-жадвал

Юрак ишемик касаллиги ва гипертония касаллиги мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари солиштирма таҳлили, $M \pm m$

Агрегация кўрсаткичлари, нис.бир.	Спонтан агрегация, нис.бир.	0,1 мкМ АДФ, нис.бир.	1,0 мкМ АДФ, нис.бир.	5,0 мкМ АДФ, %
Гипертония касаллигисиз n=27	1,47±0,1	4,84±0,62	12,99±1,53	48,13±4,31
Гипертония касаллиги билан n=65	1,60±0,07	6,02±0,7	14,51±1,1	51,53±2,55

Изоҳ: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

Шу билан бирга, ЮИК ва қандли диабет 2 тип мавжуд беморларда қандли диабет 2 тип мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан спонтан тромбоцитлар агрегацияси ($1,73 \pm 0,1$, $p<0,01$) ва 5,0 мкМ АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари статистик ишонарли ошганлиги

аниқланди ($58,25 \pm 3,82$, $p < 0,01$) (табл. 4.9).

4.9-жадвал

Юрак ишемик касаллиги ва қандли диабет 2 тип мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари солиштирма таҳлили, $M \pm m$

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

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

Шундай қилиб, ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда ёш ўтиши билан АСКнинг антиагрегант самарадорлиги яққол пасайиши кузатилди ва ёш ҳамда тромбоцитлар агрегация кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқликлар аниқланди. Жинснинг тромбоцитлар агрегациясига таъсири бўйича статистик фарқланишлар аниқланмади аммо аёлларда эркакларга нисбатан тромбоцитлар агрегация кўрсаткичлари нисбатан баланд бўлиши кузатилди. Шунингдек, семизлик мавжуд бўлган беморларда тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларининг семизлик мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан баланд бўлиши кузатилди. Чекувчи беморларда ҳам тромбоцитлар агрегацияси юқорилиги кузатилди, аммо натижалар статистик ишонарли бўлмади.

Олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ЮИК билан оғриган беморларда проатероген липопротеидлар концентрацияси юқори бўлиб, тромбоцитлар функционал фаоллиги билан тўғри корреляцион боғланишга эга. Бу эса адабиётлардаги маълумотлар билан мос келади.

ЮИК касаллиги ва ёндош касалликлар таҳлили қандли диабет билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг агрегацион хусусияти кучли намоён бўлишини кўрсатди ва аспиринрезистент беморлар орасида қандли диабет билан оғриган беморларга нисбатан аспиринга сезгир беморлар кўпроқ

учради. Натижаларга таянган ҳолда айтиш мумкинки, ЮИК фонида АГ билан оғриган беморлар артериал гипертензия даражасига боғлиқ бўлмаган ҳолда юқори тромбоцитар фаолликка эга бўлади.

Олинган маълумотлар, юқорида санаб ўтилган барча кардиоваскуляр омиллар учун асоратлар ривожланиши механизмларини ўзаро боғлайдиган гипоксия ва эндоген интоксикация таъсирининг умумийлиги туфайли уларнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсирининг юқори эҳтимоли борлигини кўрсатди.

§4.2. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда яллиғланиш олди цитокинларнинг тромбоцитлар агрегациясига таъсири

Тромбоцитлар атеросклероз ривожланишининг асосий агентларидан бири бўлиб, эндотелий ва хужайра элементлари билан муносабатга киришади ҳамда яллиғланиш ва атеросклероз ўртасида ўзаро боғлиқликни тиклайди. Тизимли яллиғланишнинг атерогенездаги ўрни ҳисобга олинган ҳолда, АСК қабул қилувчи ЮИК билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг агрегацион қобилиятини интерлейкин – 1β, интерлейкин – 6 билан ўзаро боғлиқликда ўрганиш бўйича изланишлар олиб борилди.

4.10-жадвал

Аспирин қабули фонида юрак ишемик касаллиги мавжуд аспиринга резистент ва сезгир беморларда яллиғланиш цитокинларининг кўрсаткичлари

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

Изоҳ: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

Тадқиқотда нормал ва юқори тромбоцитлар агрегацияси кузатилган беморлар гуруҳида яллиғланиш цитокинлари кўрсаткичлари (IL – 1β, IL – 6)

меъёрнинг юқори чегараларидан ошгани ва гуруҳлараро фарқлар аниқланди: аспиринга резистент беморлар гуруҳида (мос равишда $IL - 1\beta$ $9,34 \pm 1,51$ ва $5,32 \pm 0,89$ пг/мл, $IL - 6$ $12,58 \pm 3,17$ ва $8,87 \pm 1,43$ пг/мл, $p < 0,05$) (4.10-жадвал).

Тадқиқотни олиб бориш давомида Пирсон корреляцион таҳлили натижалари бўйича $IL - 1\beta$ билан спонтан тромбоцитлар агрегацияси билан кучсиз мусбат корреляцион боғлиқлик ($r=0,185$, $p < 0,05$), $IL - 1\beta$ билан $0,1$ мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,009$, $p > 0,05$) ва $1,0$ мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,020$, $p > 0,05$) корреляцион боғлиқликлар аниқланмади (4.11-жадвал).

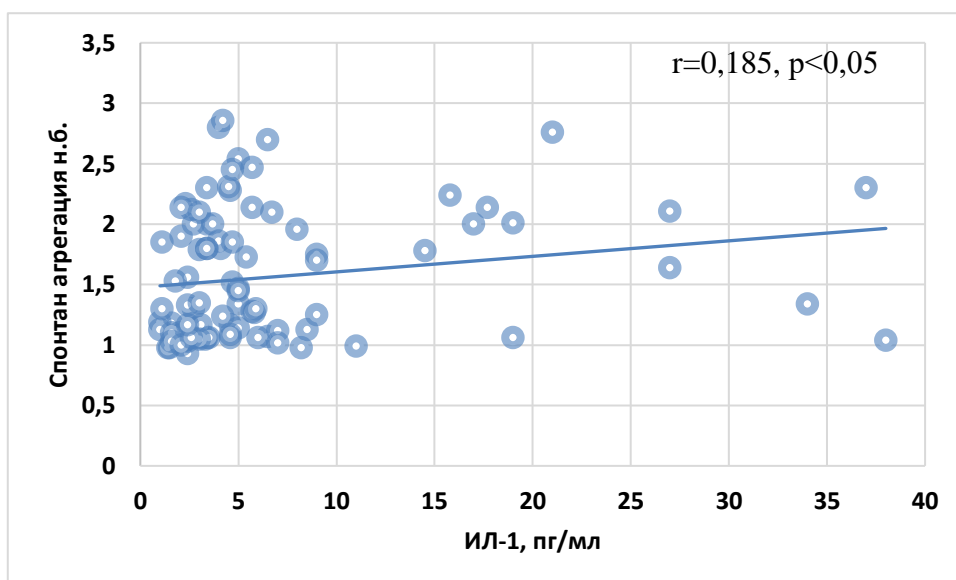
4.11-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегацияси ва цитокинлар кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили

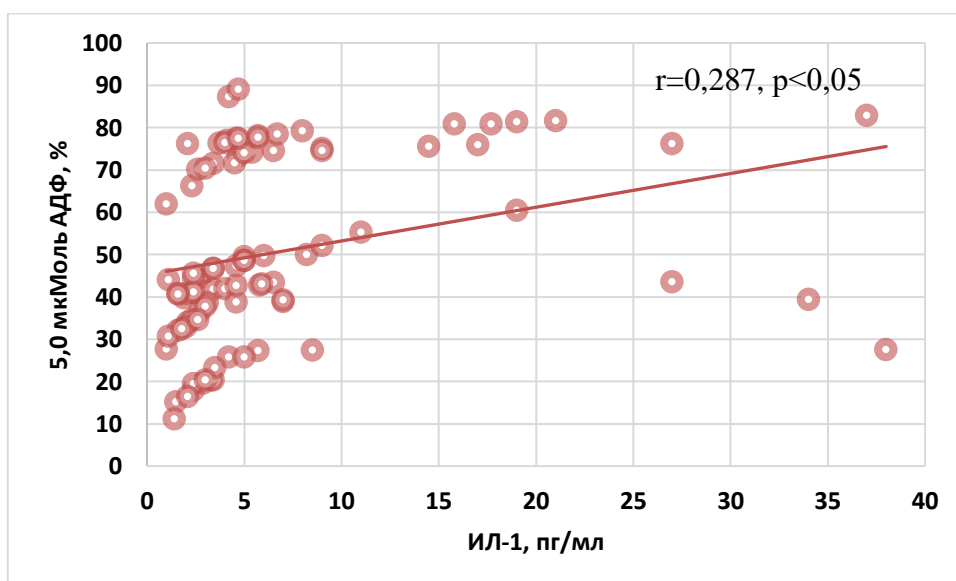
Агрегация параметрлари, бирлик	r	
	$IL - 1\beta$	$IL - 6$
Спонтан агрегация, нисб.бирл.	0,185*	0,093*
0,1 мкМ АДФ, нисб.бирл.	0,009	0,034
1,0 мкМ АДФ, нисб.бирл.	0,020	0,057
5,0 мкМ АДФ, %	0,287**	0,147*

Изоҳ: r – корреляция коэффициенти, * – аҳамиятлилик кўрсаткичи $p < 0,05$ га тенг,
** – аҳамиятлилик кўрсаткичи $p < 0,01$ га тенг.

Шунингдек, $IL - 1\beta$ билан $5,0$ мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,287$, $p < 0,01$) статистик аҳамиятли кучсиз мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (4.12,13-расм).

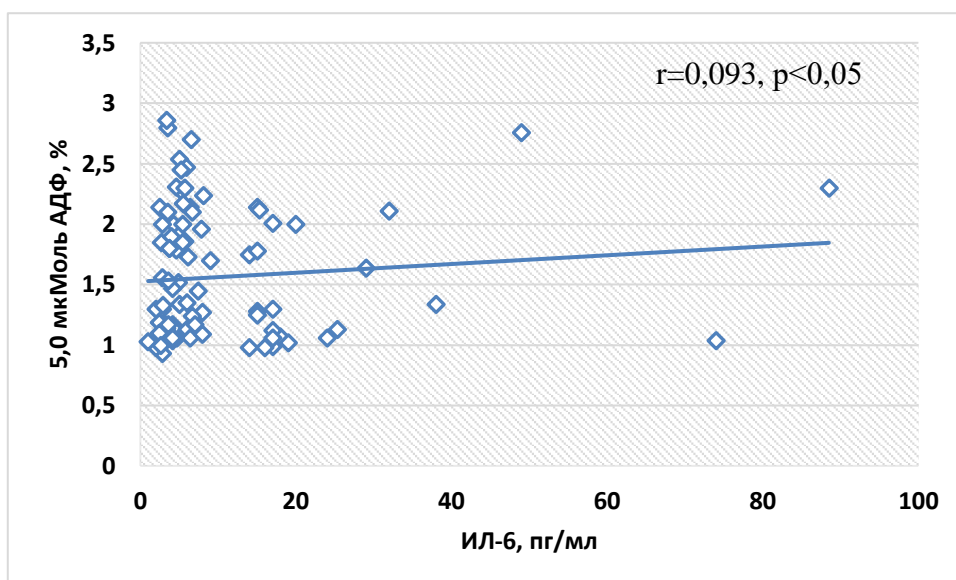


4.12-расм. ИЛ – 1β ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

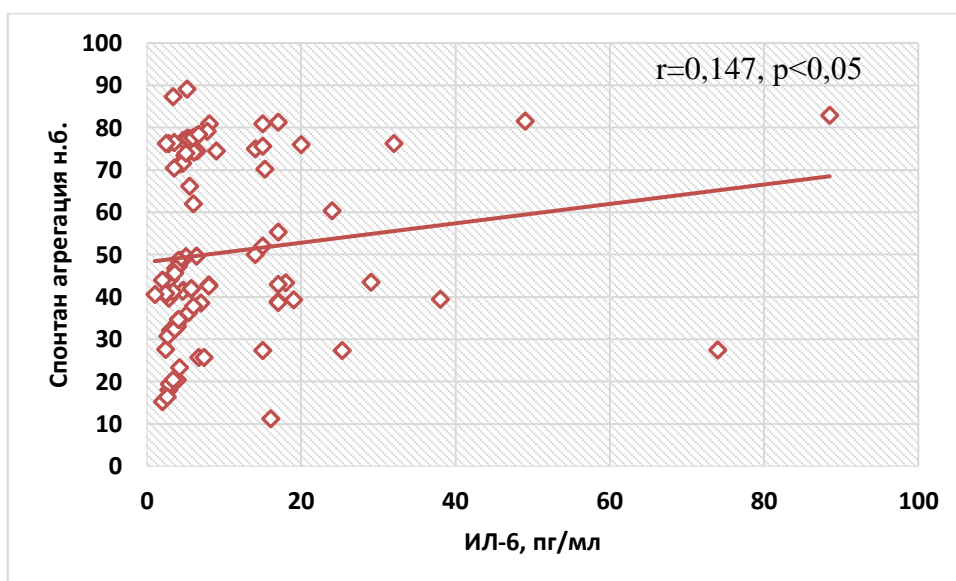


4.13-расм. ИЛ – 1β ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегацияси кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

ИЛ – 6 билан спонтан тромбоцитлар агрегацияси ($r=0,093$, $p<0,05$) ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=0,147$, $p<0,05$) статистик аҳамиятли кучсиз мусбат корреляцион боғлиқликлар аниқланди (4.14,15-расм). Шу билан бирга, ИЛ – 6 билан 0,1 мкмоль АДФ-индуцирланган ($r=0,034$, $p>0,05$) ва 1,0 мкмоль АДФ-индуцирланган ($r=0,057$, $p>0,05$) тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ўзаро корреляцион боғлиқликлар аниқланмади.



4.14-расм. IL – 6 ва спонтан тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.



4.15-расм. IL – 6 ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган агрегацияси кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар.

Шундай қилиб, яллиғланиш олди цитокинлари билан тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ўзаро мусбат корреляцион боғлиқликлар асосан спонтан ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларида аниқланди. Яллиғланиш олди цитокинлари юқори тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларига эга беморларда меъерий даражадаги тромбоцитар фаолликка эга беморларга нисбатан юқори миқдорда эканлиги аниқланди.

§4.3. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда аспиринага резистентликка таъсир этувчи хавф омиллари

Адабиётлар шарҳида келтирилганидек аспиринага резистентлик ривожланишида кардиоваскуляр хавф омилларининг таъсири муҳим аҳамият касб этади. Юқорида таъкидлаганимиздек, ЮИК ТЗС мавжуд беморлар организмида сурункали гипоксия жараёнлари таъсирида кардиоваскуляр хавф омилларини агрегацияни ифодаловчи лаборатор кўрсаткичларга таъсир кўрсатиб ташхислашда қатор мураккабликларни келтириб чиқаради.

АСК қабул қилаётган турли кардиоваскуляр хавф омилларига эга ЮИК ТЗС II-III ФС мавжуд беморларда аспиринага резистентлик учраш даражаси аниқланди (4.12-жадвал).

4.12-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган турли кардиоваскуляр хавф омилларига эга беморларда аспиринага резистентлик учраш даражаси

Гуруҳ	Аспиринга резистентлик учраш даражаси		χ^2	P	RR	OR
	Хавф омил мавжуд (%)	Хавф омил мавжуд эмас (%)				
Кекса ёш	36,7	17,4	3,25	<0,05	2,17 (0,85;5,6)	2,87 (0,88;9,38)
Жинс	28	38	1,06	>0,05	1,36 (0,76;2,45)	1,58 (0,66; 3,8)
Чекиш	35,3	31	0,18	>0,05	0,88 (0,48;1,59)	0,82 (0,34;2,02)
Семизлик	57,6	18,6	14,6	<0,001	3,09 (1,68;5,67)	5,92 (2,29;15,34)
ЗПЛП ортиши	48,7	20,75	7,99	<0,01	2,35 (1,27;4,35)	3,63 (1,46; 9,05)
Ум. холестерин ортиши	50	28,4	3,08	<0,05	1,76 (0,98;3,17)	2,52 (0,88; 7,23)
ТГ ортиши	45,4	30,8	0,21	>0,05	1,47 (0,71;3,04)	1,87 (0,52; 6,69)
Дислипидемия	50	18	10,64	<0,01	2,78 (1,43; 5,4)	4,56 (1,78;11,68)
Гипертония касаллиги	33,8	29,6	0,15	>0,05	0,88 (0,45;1,72)	0,82 (0,31; 2,18)
Қандли Диабет	52,8	19,6	10,95	<0,001	0,37 (0,2; 0,69)	0,22 (0,48; 1,59)

Изоҳ: p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ

4.10-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, кекса ёшдаги беморлардан иборат гуруҳда аспирина резистентлик улуши ёш ва ўрта ёшдаги беморларга нисбатан кўпроқ аниқланди (мос равишда 36,7% ҳамда 17,4% $\chi^2=3,25$ $p<0,05$).

Гендер фарқланишлар бўйича, аёлларда АСКга резистентлик эркакларга нисбатан кўпроқ кузатилди, аммо фарқлар статистик ишонарли бўлмади (мос равишда 38% ва 28% $\chi^2=1,06$ $p>0,05$).

Аспиринга резистентлик чекиш мавжуд бўлган беморларда чекиш мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ аниқланди, аммо фарқлар статистик ишонарли бўлмади (мос равишда 35,3% ва 31%, $\chi^2=0,18$, $p>0,05$).

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

ЗПЛП миқдори ошган беморларда аспирина резистентлик улуши ЗПЛП миқдори меъёрида бўлган беморларга нисбатан (мос равишда 48,7% ҳамда 20,7% $\chi^2=7,99$ $p<0,01$) юқори эканлиги қайд этилди. Умумий холестерин миқдори юқори бўлган беморлар гуруҳида ҳам умумий холестерин миқдори меъёрида бўлган беморлар гуруҳига нисбатан аспирина резистентлик улуши кўпроқ экани аниқланди (мос равишда 50% ҳамда 28,4% $\chi^2=3,08$ $p<0,05$).

Гипертриглицеридемия мавжуд беморларда триглицеридлар миқдори меъёрида бўлган беморларга нисбатан кўпроқ кузатилди, аммо фарқлар статистик ишонарли бўлмади (мос равишда 45,45% ва 30,86% $\chi^2=0,21$ $p>0,05$). Шунингдек, дислипидемия мавжуд беморларда аспирина резистентлик дислипидемия мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ аниқланди (мос равишда 50% ва 18%, $\chi^2=7,99$, $p<0,01$).

Гипертония касаллиги мавжуд беморларда аспирина резистентлик гипертония касаллиги мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ кузатилди, аммо фарқлар статистик ишонарли бўлмади (мос равишда 33,8% ва 29,6% $\chi^2=0,15$ $p>0,05$).

Шу билан бирга, қандли диабет мавжуд беморларда қандли диабет мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан аспирина резистентлик учраш даражаси статистик ишонarli юқори бўлди (мос равишда 52,8% ва 19,64% $\chi^2=10,95$ $p<0,05$).

Тадқиқот давомида, аспирина резистентликка таъсир қилувчи хавф омилларининг биргаликдаги таъсирини ўрганиш мақсадида кўп қадамли регрессион таҳлил ўтказилди (4.13-жадвал). Таҳлилга қуйидаги хавф омиллари олинди: ёш, жинс, чекиш, ТВИ, умумий холестерин, ЗПЛП, ЗЮЛП, ЗЖПЛП, триглицерид, қандли диабет, гипертония касаллиги.

4.13-жадвал

Кўп қадамли регрессион таҳлил

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

Изох: Ўзгарувчи: Аспиринга резистентлик, t – коэффициентни стандарт хатоликка нисбати, p – солиштирилаётган гуруҳлар орасидаги фарк

Таҳлил натижасида ТВИ, умумий холестерин, қандли диабет, аспирин қабул қилиш давомийлиги ва ЗПЛПнинг аспирина резистентлик ривожланишига биргаликда ишончли таъсир кўрсатиши аниқланди (стандартлаштирилган коэффициент β мос равишда 0,336, 0,324, 0,316, 0,195,

0,183).

Ўтказилган илмий тадқиқот иши натижаларига асосланиб узоқ муддат давомида АСК қабул қилувчи ЮИК билан оғриган беморларда АСК га резистентлик хавф даражасини аниқлаш учун тадқиқот натижаларини умумлаштириб, қуйида келтирган усул таклиф этилди (4.14-жадвал).

4.14-жадвал

ЮИК билан оғриган беморларда аспиринрезистентлик хавф даражасини аниқлаш

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

Олинган натижалар асосида баллар кўринишида аспиринрезистентлик хавф даражасини баҳоланади.

1-4 балл- аспиринга резистентлик хавфи паст: АСКнинг ўртача

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

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

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

Таклиф этилаётган усул ёрдамида лаборатория шароитида қонда тромбоцитлар агрегация текширувини амалга оширишдан олдин

кардиоваскуляр хавф омиллари кўрсаткичларини аниқлаган ҳолда АСК резистентлик пайдо бўлиш эҳтимоли аниқланади (1-клиник мисол).

1-клиник мисол

Қуйидаги клиник мисолда ҳар куни 75 мг дан АСК (Кардиомагнил) қабул қилиш фонида спонтан ва АДФ индуктор таъсиридаги тромбоцитлар агрегациясининг ошган ҳолати кўрсатиб берилган.

1321 рақамли касаллик тарихи. Бемор У., 74 ёш.15.03.2019 куни РИТ ва ТРИАТМ кардиология бўлимига қуйидаги шикоятлар билан ётқизилган: жисмоний зўриқишда тўш ортидаги санчувчи оғриқлар, хансираш, юрак тез уриб кетиши, бош оғриғи, қон босими кўтарилиши, қулоқларда шовқин, бош айланиши, кекириш, оғизда аччиқ таъм, бўйин умуртқаси соҳасида бироз оғриқлар, ҳолсизлик.

Анамнезидан бемор сўзларига кўра ЮИК ва гипертония касаллиги билан узоқ йиллардан бери оғрийди. Максимал АҚБ 200/100 мм.сим.уст.гача бўлган. Касаллигини стресслар, иш шароити ва нотўғри овқатланиш билан боғлайди. Уйда дори воситаларини (конкор, лозап+, анаприллин) бетартиб қабул қилиб келган. Кардиомагнилни 9 йилдан бери қабул қилади. Бир неча бор стационар ва амбулатор даволанган. Бошдан ўтказган касалликлар: ЮИК, гипертония, сурункали холецистит, остеохондроз, киндик чурраси.

Объектив кўрикда беморнинг умумий аҳволи ўртача оғирликда, ҳолати пассив, ортиқча тана вазнига эга. Тери ва шиллиқ қавтлари тоза, юзи бироз қизарган, суяк-мушак тизимида деформациялар йўқ, бўйин умуртқаси соҳасида оғриқ, кўз шох пардасида қарилик ёйи, оёқларнинг пастки қисмида пастозлик аниқланди. Периферик лимфа тугунлари катталашмаган. Кўкрак қафаси цилиндрик шаклда, нафас ҳаракатида бир хил иштирок этади. Ўпкада перкутор ўпка товуши. Аускультацияда везикуляр нафас. НОС – дақиқасига 20та. Юраклари бўғиқлашган, ритмик. АҚБ 130/80 мм.сим.уст., ЮҚС – дақиқасига 74 та, ритмик. Тили нам, оқ караш билан қопланган. Қорни

юмшоқ, оғриқсиз, тери ости ёғ қатлами ҳисобига катталашган ва киндик чурраси аниқланади. Жигар ва талоқ катталашмаган. Ич келиши регуляр. Пешоб келиши тез-тез, эркин, оғриқсиз. Туртки симптоми икки томонлама манфий.

ЭКГ: ритм синусли. ЮҚС дақиқасига 100 та. Синусли тахикардия. Чап қоринча олд-ён девори ва чўққисида қон айланишининг бузилиши.

Клиник-лаборатор текширувлар:

Умумий қон таҳлили: Лейк. – 7,41, Нейтрофил – 3,76, Лимф. – 2,93, Моноцит– 0,32, Эозинофилл – 0,34, Базофил – 0,06 Нейтрофил – 0,508 Лимф. – 0,396%, Моноцит – 0,043%, Эозинофил – 0,044% Базофилл – 0,009%, Эрит. – 4,05, Гемоглобин – 130 Гематокрит – 0,372, ўртача эрит. ҳажми – 91,9, эритроцитда гемоглобиннинг ўртача миқдори – 32,0, эритроцитда гемоглобин концентрацияси – 349, эритроцитлар анизоцитози – 0,113, стандарт оғиш – 39,3, Тромбоцит – 276, тромбоцитнинг ўртача ҳажми – 9,2, тромбоцит анизоцитози – 16,1, Тромбокрит – 2,53, ЭЧТ – 20мм/с.

Умумий сийдик таҳлили: нисбий зичлик – 1030, РН – 5,5, оқсил – излари, эпит. – 3–5–/2, Лейк. – 4–6/2 ўзгар. эрит- абс, шиллиқ++, бак-.

Қоннинг биокимёвий таҳлили: Глюкоза овқатдан олдин – 13,1, овқатдан кейин – 21,2, гликогемоглобин – 7,2%, АЛТ – 13, АСТ – 14, Биллирубин – 24,4, Креатинин – 81, Мочевина – 8,1, Липид спектр: Холестерин – 4,2, ТГ – 2,0, ЮЗЛП – 0,81, ПЗЛП – 2,99, ЖПЗЛП – 0,40.

Коагулограмма: ПВ – 15,4, ПТИ – 80%, МНО – 1,27, АЧТВ – 28,3, Фибриноген – 366, ТВ – 16,0.

Инструментал текширувлар:

ЭхоКГ: Ао – 2,7, аортал клапан очилиши – 1,5, ЧБ – 3,1, ЧҚ ОДЎ – 5,3, ЧҚ ОСЎ – 3,9, ЧҚ ОДХ – 134, ЧҚ ОФ – 51%, ЧҚ УФ – 26, ҚАТ – 1,2, ЧҚОД – 1,0 ЎҚ – 2,2, аортада склеротик ўзгаришлар, ЧҚ умумий ва регионар қисқарувчанлиги пасайиши.

Жигар ва ўт қопи ультратовушли текшируви: ёғли гепатоз, сурункали холецистит.

Буйраклар ультратовушли текшируви: косача жом тизимида тузлар.

БЦТ доплери: БЦТда атеросклероз белгилари. Ўнг бифуркация соҳасида 20%гача стеноз. БЦТ эгрилиги стеноз эффектисиз.

Окулист консултацияси: гипертоник ангиопатия.

Ташхис:

Асосий: ЮИК. Стабил зўриқиш стенокардиясининг II ФС. Гипертония касаллигининг III босқичи, АГ I даража, ДЭ II босқичи. Хавф IV (ў/ю).

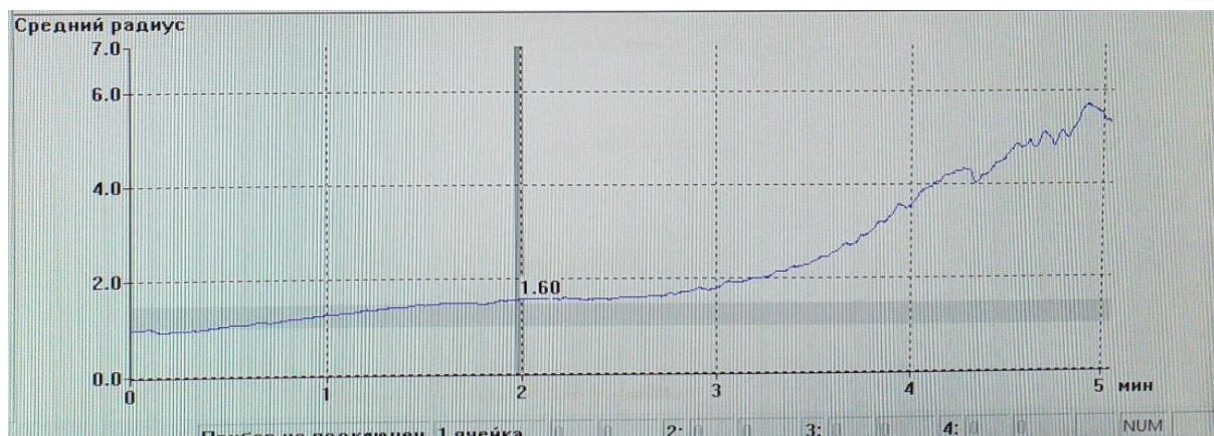
Фон: ҚД 2 тип, ўртача оғирлик даражаси, декомпенсация босқичи. Аорта, уйқу артериялари, бош мия артериялари умумий атеросклерози.

Ёндош: I даражали семизлик, сурункали холецистит, ИТС қабзият билан. Умуртқа поғонаси бўйин умуртқалари остеохондрози рефлектор синдроми билан. Киндик чурраси.

Асорат: СЮЕ II А бос.ФС II NYHA бўйича.

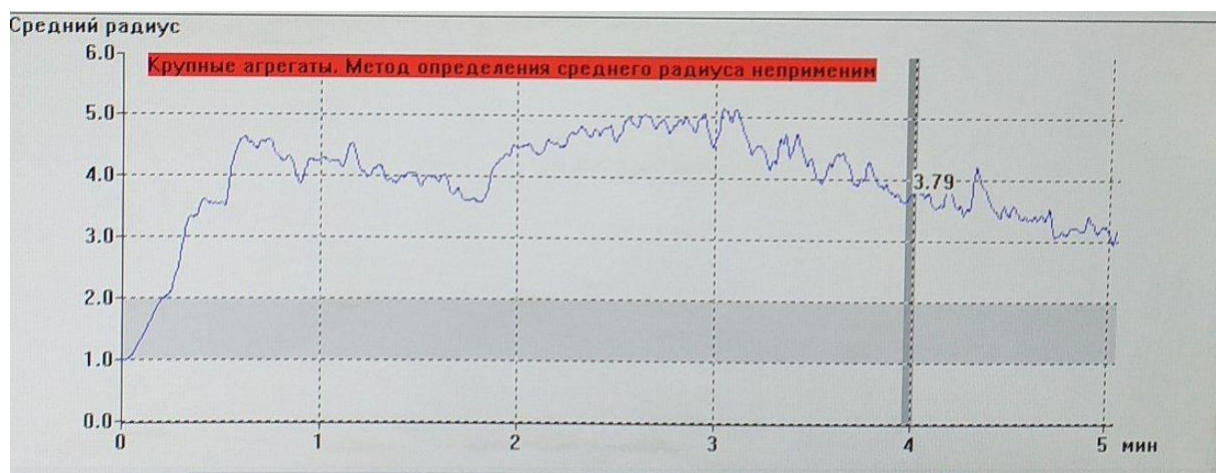
Ўтказилган терапия: Экватор 20/5 1таблеткадан х 1 маҳал эрталаб, Эпнон 10½ таблеткаданх 1 маҳал эрталаб, Кардиомагнил 75 мг 1 таблеткадан х 1 маҳал, Эмкор 10мг ¼ таблеткадан х 1 маҳал овқатдан олдин, Роксера 20 1 таблеткадан х 1 маҳал кечқурун, аспаркам 10,0 + натрий хлор 0,9%–100,0 вена ичига томчилатиб, моносан 40 ¼ таблеткадан х 2 маҳал, Тиоцетам 10,0 вена ичига, Урсомак 1 таблеткадан х 1 маҳал, неварон 2,0 мушак ичига, диалипон 10,0 вена ичига томчилатиб, диаформин 850 1 таблеткадан х 2 маҳал, диапирид 21 таблеткадан эрталаб, Диклофенак мазъ.

Тромбоцитлар агрегацияси: спонтан – 1,6 нис. бир., 0,1 мкмоль АДФ индуцирланган–3,79 нис. бир., 1,0 мкмоль АДФ индуцирланган –6,98 нис.бир., 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси –79% (4.16–4.19-расмлар).



4.16-расм. Спонтан тромбоцитлар агрегацияси:

R – эгрилик амплитудаси 1,6 нисб.бирликка эга, нур ўтказиш эгрилиги 15% ни ташкил этади.



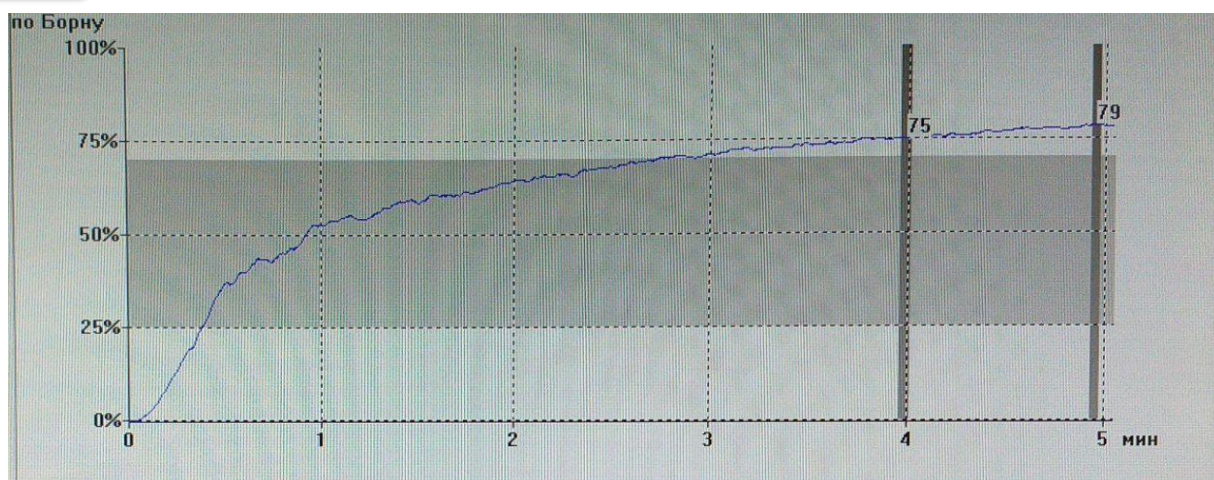
4.17-расм. 0,1 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси:

R – эгрилик амплитудаси 3,79 нисб.бирликка эга, нур ўтказиш эгрилиги 51% ни ташкил этади.



4.18-расм. 1,0 АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси:

R – эгрилик амплитудаси 6,98 нисб.бирликка эга, нур ўтказиш эгрилиги 43% ни ташкил этади.



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

Беморда аниқланган қуйидаги хавф омиллари аспирирезистентликнинг юқори хавф гуруҳига тўғри келади (умумий 10 балл):

- 60 ёшдан катта ёш (74 ёш)-2 балл,
- 5 йилдан ошиқ муддат АСК қабул қилиш (9 йилдан бери)-2 балл,
- ИМТ – 32-2 балл,
- ПЗЛП-2,99-2 балл,
- ёндош ГК-1 балл,
- ёндош ҚД-1 балл.

Умумий ҳисоб-10 баллни ташкил қилди.

Бундан ташқари беморимизда қуйидагилар аниқланди:

– Мориск–Грин сўровномаси бўйича антиагрегантга мувофиқлик даражаси – 3 балл;

– спонтан агрегация – 1,6 нис. бир., 0,1 мкмоль АДФ индуцирланган– 3,79 нис. бир., 1,0 мкмоль АДФ индуцирланган – 6,98 нис.бир., 5,0 мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси – 79%.

– Интерлейкинлар миқдори: Ил-1=6,1, Ил-6=8,4

Тавсия: антиагрегант дозасини ошириш (100мг) ёки бошқа гуруҳ антиагрегантини қўллаш (клопидогрел), дорига мувофиқликни ошириш; кардиоваскуляр хавф омиллари таъсирини камайтириш (парҳез-кам тўйинган ёғлар, бошоқли маҳсулотлар, сабзавотлар, мевалар, балиққа урғу бериш, 150

дақ/ҳафта ўртача жисмоний фаоллик (30 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки 75 дақ/ҳафта фаол аэробик фаоллик (15 дақиқа 5 кун/ҳафта) ёки уларнинг комбинацияси); тромбоцитлар агрегацияси текширувини ҳозир ва ҳар 6 ойда ўтказиш, антиагрегант терапияга мувофиқликни ошириш, статинлар тавсия этиш, ёндош семизлик, ГК ва ҚД касалликлари давосини оптималлаштириш.

ХОТИМА

Исботланган тиббиёт нуқтаи назаридан антиагрегант препаратларни қон-томир касалликларининг бирламчи ва иккиламчи профилактикаси мақсадида қўллаш ЮИК фармакотерапиясининг асосий компоненти ҳисобланади. Антиагрегант дори воситаларини қўллаш тромбоцитлар функционал фаоллигини пасайтириш орқали юрак-қон томир тизимида ремоделланиш жараёнларида индуцирланган агрегацияни тўхтатишга олиб келади. Бугунги кунда кенг қўлланилувчи ва энг катта исботланган базага эга антиагрегант восита ацетилсалицил кислота бўлиб, у циклооксигеназа – 1ни ингибирлайди ва кучли вазоконстриктор ҳисобланувчи тромбоксан А ни блоклайди.

ЮИКнинг иккиламчи профилактикаси (хавф омилларини пасайтириш, ташхислаш услубларининг сезувчанлигини ошириш, ўз вақтида дори-дармонлар билан даволаш) бажарилишига қарамасдан баъзи беморлар тоифасида юрак-қон томир ҳодисалари – МИ, мия қон айланишининг ўткир бузилиши, тўсатдан ўлим ҳолатлари кузатилади. Мана шу феномен – ўз негизда АСКнинг тромбоксан А2 синтезини бостириши, шунингдек, тромбоцитлар агрегациясини пасайтириши ва шу орқали тромботик асоратлар ривожланиши олдини олиш хусусиятини йўқолишини ифоловчи “аспирин резистентлик” ҳолати саналади.

Аспирин резистентлик ҳолатининг юрак ишемияси касалликлари асоратлари ривожланишидаги ўрни кўплаб тадқиқотларда ўз исботини топган. Кўплаб олимларнинг илмий ишларида аспиринрезистентлик ҳолати бўйича юрак-қон томир касалликларининг ўткир турлари ва асоратларининг маълум бири билан касалланган беморлар гуруҳида тадқиқотлар олиб борилган. Бу изланишларда аспиринни қисқа муддат қабул қилган беморларда тромбоцитлар агрегацияси ҳолати ўрганилган. Олиб борилган ушбу тадқиқотда эса юрак ишемияси касаллигининг сурункали тури – турғун зўриқиш стенокардияси билан касалланиб узоқ муддат давомида (йиллаб) аспирин қабул қилиб келаётган ва ҳамроҳ касалликлар ҳам аниқланган

беморлар гуруҳида олиб борилди. Бунда тромбоцитлар агрегацияси ва аспирин резистентликка таъсир кўрсатувчи ўзгартирса бўладиган ва ўзгартириб бўлмайдиган хавф омиллари ҳам алоҳида ўрганилди.

Сўнгги йилларда узок муддат давомида кичик дозаларда АСК қабул қилган беморларда аспирин резистентлик пайдо бўлишини тасдиқловчи далиллар сони ортиб бормоқда. П.П. Огурцов ва ҳаммуаллифлари фикрича (2012), аспирин резистентлик қайд этилган беморлар сонининг ортиши аспирин қабул қилиш давомийлиги ва юқори даражадаги ишончлилик аппроксимацияси билан боғлиқ ($R^2 = 0,9063$). Аспирин резистент беморлар башорати 2 йилдан сўнг 70%ни ташкил қилади [44; 116–121-б.].

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларнинг АСК қабул қилган ва қилмаган гуруҳларида спонтан ва индукторнинг юқори концентрацияси (5,0 мкмоль АДФ) таъсир қилган тромбоцитлар агрегацияси ўзгаришлари кўпроқ кузатилди ва тромбоцитлар агрегацион хусусиятларининг ҳам спонтан, ҳам АДФ-индуцирланган кўринишда статистик ишончли ошишига олиб келди.

Эътиборли жиҳати аспирин узок муддат давомида қабул қилинганда (айниқса, 5 йилдан ортиқ муддатда) қиска муддат АСК қабул қилган беморларга нисбатан тромбоцитлар агрегацион қобилятининг ҳам спонтан, ҳам 5,0 мкм АДФ-индуцирланган кўринишда ошишига олиб келди ($p < 0,05$). Патофизиологик механизми бўйича АСКни узок муддат давомида қабул қилиш фониди пайдо бўлган агрегацион аспиринга резистентлик ҳолати конформацион бўлиши ёки тромбоцитопоз даврида циклооксигеназа ферментининг ўзгариши билан боғлиқ бўлиб, ушбу ферментнинг АСК билан ўзаро таъсири бузилишига олиб келиши мумкин.

Л.И. Бурячковский ва ҳаммуаллифлари фикрича (2011), индуцирланган тромбоцитлар агрегациясининг пасайиши антиагрегантнинг АДФ-индуцирланган агрегацияга кўпроқва спонтан агрегацияга камроқ таъсир қилиши билан боғлиқ [8; 677–684-б.]. Шунингдек, агар тромбоцитлар узок муддат кучли стимуляцияга учраса, уларнинг қайтмас фаоллашуви содир

бўлади. Бу вазиятда тромбоцит бошқа хужайралар ёки хужайрадан ташқари тузилмаларга бирикади, умумий дегрануляция содир бўлади ва ички таркиб секретацияси юзага келади. Агарда қайтмас фаоллашувга эга тромбоцитларнинг массив пайдо бўлиши содир бўлса, барча индукторларда ишончли пасайиш кузатилади. Микроскопияда катта миқдорда деформацияланган тромбоцитлар регистрация қилинади [9; 76-б.]. Лекин ушбу факт, яъни АСК препаратини қабул қилиш фонида беморларда катта миқдордаги гиперагрегация мавжудлиги тромбоген потенциалнинг пастлигидан далолат беради. АДФ-индуцирланган агрегацияли тромбоцитоз миокард инфаркти ва тўсатдан ўлим содир бўлишига олиб келиши ва тромбоцитлар спонтан агрегацияси кўрсаткичи қайта миокард инфаркти ҳамда тўсатдан ўлим хавфининг ишончли маркери бўлиши мумкин [43; 30–35-б.].

Олиб борилган тадқиқот натижалари асосида юрак ишемик касаллиги билан оғриган ҳамда АСК қабул қилмаган ва узоқ муддат давомида АСК қабул қилган беморларда турли кўринишдаги тромбоцитлар агрегацияси бузилишлари аниқланди. Кузатишлар давомида АСК қабул қилган беморларда спонтан ёки АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ошиши деярли ҳар тўрттадан битта беморда аниқланди. Спонтан гиперреактивликнинг АСК қабул қилаётган беморларда ҳам сақланиб қолиши тромбоген хавфни келтириб чиқаришидан далолат беради. Олинган натижалар ишемик ҳодисалар билан қон-томир тромбоцитар гемостази ўртасидаги боғлиқликни тасдиқлайди. Бу айниқса Ўзбекистон шароитида иссиқ иқлим таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин.

АСКга резистентликнинг кенг тарқалган сабабларидан бири бу дори қабули бўйича тавсияларга тўғри амал қилмасликдир. Юрак қон-томир касалликлари мавжуд узоқ муддат АСК қабул қилувчи беморларнинг катта қисмида (44-71%) АСКни профилактик қабули етарли даражада бўлмайди [131; 194-б.]. Бу эса антиагрегант таъсирнинг камайиши ва юрак қон-томир асоратлари ривожланиш хавфини деярли 2-3 барабар ошишига олиб келади.

Бизнинг тадқиқотимизда, беморларнинг антиагрегант давога мувофиқлиги текширилганда 27,1% беморларда АСК қабули бўйича шифокор тавсияларига етарлича амал қилмаслик аниқланди.

Тадқиқотга жалб этилган АСК қабул қилган беморларнинг 32,6%ида ушбу препаратга нисбатан резистентлик ва 67,3%ида АСКга сезгирлик аниқланди. Шаклланган икки гуруҳ: АСКга резистент ва АСКга сезгир беморлар гуруҳида клиник-лаборатор кўрсаткичлар қиёслама ўрганилди. Тадқиқот натижаларига кўра, аспиринага резистент ва аспиринага сезгир беморлар гуруҳида клиник жиҳатдан статистик аҳамиятли фарқланишлар аниқланмади. Аммо ЮИКга хос клиник белгиларнинг аспиринага резистент беморларда аспиринага сезгир беморларга қараганда яққолроқ намоён бўлиши ушбу гуруҳ беморларда касалликнинг бироз оғирроқ кечишини ва ҳаёт сифатига салбий таъсир кўрсатишини англаш мумкин.

Адабиётларда АСК препаратининг турли ёшдаги беморларни даволаш самарадорлиги борасида қарама-қарши фикрлар баён этилган. Марцевич С.Ю. ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотга кўра ёш ва тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ишончли статистик корреляцион боғлиқлик аниқланмаган [33; 362–366-б.]. Бошқа тадқиқот натижаларида эса кекса ёшдаги беморларда аспиринанинг антитромбоцитар самараси қийинроқ намоён бўлиши қайд этилган. Elsenberg E. H. ва бошқалар томонидан ўтказилган тадқиқотларда 36 ёшдан 60 ёшгача беморларда турли хилдаги индукторлар ёрдамида ўтказилган тромбоцитлар агрегацияси ёш ортиши билан мос равишда ошиб бориши аниқланган [43; 30–35-б., 45; 12–14-б., 93; 719–727-б.].

Ушбу тадқиқотлардан олинган натижалар, ёш ортиб бориши билан тромбоцитар Р-селекtingа эга тромбоцитлар сони ҳам ошиб боришини тасдиқлайди. Маълумки, тромбоцитлар бирор юза билан тўқнашганда фаоллашади. Бунда тромбоцитар Р-селектин хужайра юзасига ўтади ва тромбоцитларнинг шикастланган эндотелий юзаси адгезиясига сабабчи бўлади ҳамда янги тромбоцитлар фаоллашувига олиб келади.

Тадқиқотимизда ёш ўтиши билан АСКнинг антиагрегант самарадорлиги яққол пасайиши кузатилди ва натижалар адабиётлардаги маълумотлар билан тўғри келди [33; 362–366-б., 43; 30–35-б., 56; 22-б., 93; 719–727-б.]. Бу, айниқса, кекса ёшдаги аёлларда сезиларли бўлди. Шунингдек, аҳамиятли кўрсаткичлар эркакларга нисбатан ортиқча тана вазнига эга аёлларда кўпроқ кузатилди. Бунда спонтан агрегация $1,63 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), $1,0$ мкмоль АДФ қўлланилганда $15,39 \pm 1,04$ ($p < 0,01$) ва $5,0$ мкмоль концентрацияда қўлланилганда $54,59 \pm 2,37$ ($p < 0,01$) тромбоцитлар функционал фаоллиги ошиши статистик аҳамиятли бўлди. Шунингдек, тромбоцитлар агрегацияси ва беморлар ёши ўртасидаги корреляцион боғланишлар ўрганилганда ўзаро ишончли корреляцион боғланишлар спонтан агрегация ($r = 0,157$) ($p < 0,05$) ва $5,0$ мкмоль АДФ-индуцирланган агрегацияда ($r = 0,298$) ($p < 0,05$) аниқланди.

Эркак ва аёлларда АСК самарадорлиги бир хил эмаслиги клиник тадқиқотлар метатаҳлилида қайд этилган [11; 20-б., 74; 306–313-б.]. Тромбоцитларнинг функционал фаоллигидаги гендер фарқланишлар липолитик ва антиоксидант самарали эстрадиолларнинг ҳимоя хусусиятига боғлиқлиги билан тушунтирилади [146; 606–612-б.]. Эстрогенларнинг ҳимоя механизми биринчи навбатда ЮЗЛП даражаси, ПЗЛП парчаланишини тезлатиш, антиоксидант самарани меъёрий ҳолда сақлаб туришга хизмат қилади. Кўплаб муаллифлар фикрича, эркакларда аёлларга нисбатан тромбоген потенциал фаоллик эрта ёшда кузатилади [22; 41–43-б.].

Тадқиқотимизда ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитлар агрегациясининг гендер хусусиятлари ўрганилганда, антиагрегант терапия олган аёлларда эркакларга қараганда тромбоцитлар агрегациясининг барча кўрсаткичлари юқори эканлиги аниқланди. Аммо, гуруҳлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқланишлар аниқланмади ($p > 0,05$). Жинсга боғлиқ ҳолда тромбоцитлар агрегацияси фарқи бўйича ушбу тадқиқотдан олинган натижалар адабиётлар маълумотларига зид келмади ва тромбоцитларнинг дастлабки реактивлигига мойиллик аёлларда

олдиндан мавжудлигини кўрсатди.

Маълумки, чекиш юрак-қон томир касалликлари хавф омили сифатида организмда қатор патологик ўзгаришларга сабаб бўлади. Қон-томир асоратлари ривожланишида чекишнинг негатив таъсири исботланган [126; 3031–3038-б.]. Чекиш эндотелиал дисфункция, дислипидемия, тромбоцитлар фаоллашуви ортишига, атеротромбоз ва инсулинрезистентликка олиб келади [159; 2654–2664-б., 88; 309–311-б.]. Чекиш гиперкоагуляция ва физиологик антикоагулянтлар даражасининг пасайишига сабаб бўлади. Унинг таъсирида тромбоцитлар агрегациясининг ошиши, қон айланиш тизимида микроагрегатларнинг ошиши, плазминоган ингибитори активаторининг концентрацияси ошиши ва катта шохли шакли эритроцитлар ҳисобига компенсатор эритроцитоз ҳамда қон қуюшқоқлигининг ошиши юзага келади [65; 23–29-б.]. Шу туфайли чекиш ҳам ЮИК билан оғриган беморларда касалликнинг авж олиши ва асоратлар ривожланишига сабаб бўлувчи тромбогенез ҳамда эндотелиал дисфункция пайдо бўлишида муҳим аҳамият касб этади. Сигарет тутуни ўзида ёғ кислоталари ва триглицеридлар даражасини ўзгартирувчи, липолиз, липидлар перекисли оксидланиш жараёнларини фаоллаштирувчи, эндоген антиоксидантлар ва антипероксидазали ферментларни камайтирувчи моддалар сақлайди. Улар таъсирида артериал қон босими кўтарилади, юрак қисқаришлар сони ортади. Чекиш натижасида қоннинг қуюшқоқлиги, фибриноген, гематокрит ва тромбоцитлар агрегацион фаоллиги ошиши содир бўлади [65; 23–29-б.].

Ушбу тадқиқотда ЮИК билан оғриган АСК қабул қилувчи чекувчи беморларда чекиш хавф омили мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги юқори бўлди. Ушбу тадқиқотни амалга ошириш жараёнида олинган натижалар Д.Ф.Меситская томонидан ўтказилган тадқиқот натижалари билан ўхшашликка эга бўлди, аммо, тадқиқотда клопидогрелга резистентлик билан чекиш ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланмаган эди [34; 516–521-б.].

Маълумки, семизликдан азият чекувчиларда атеросклероз 65% ҳолатда,

тож томирлар атеросклерозининг бевосита оқибати бўлган миокард инфаркти эса нормал тана вазнига караганда 4–5 марта кўп учрайди (Lau D.W. et al., 2007). Бундан ташқари семизлик қандли диабет ва артериал гипертензия ривожланишида ҳам асосий хавф омилларидан бири ҳисобланади ҳамда ўлим кўрсаткичларининг ортишига олиб келади [4; 216–221-б.]. ЮИК билан оғриган беморларда спонтан ва АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ҳамда беморлар тана вазни ўртасида боғлиқлик аниқланди. Ортикча тана вазнига эга беморларда тромбоцитлар функционал фаоллигининг бузилиши улардаги яққол оксидланиш стресси, инсулинга резистентлик ва гиперинсулинемия билан боғлиқ бўлиши мумкин. Маълумки, инсулин физиологик концентрацияларда циклик АМФ даражасининг ошиши ва тромбоцитларнинг простагландин E1 билан боғланишини стимуляция қилиши орқали тромбоцитларнинг индукторларга сезгирлиги пасайишига олиб келади. Бундан ташқари инсулиннинг антиагрегант самараси тромбоцитлардаги NO-индуцирланган циклик ГМФ даражасининг ошиши билан ҳам боғлиқ бўлиб, бу самара инсулинрезистент беморларда кузатилмайди [53; 30–34-б.].

Эпидемиологик тадқиқотлар натижаларига кўра семизлик тромбозлар ривожланишининг хавф омили саналади. Ички аъзолар ёғ тўқимасининг юқори метаболик фаоллиги липидларнинг перекисли оксидланишига сабаб бўлади ва дислипидемия ривожланиши, эндотелиал дисфункция юзага келиши ҳамда бунинг натижасида тромб ҳосил бўлиш жараёнларининг жадал авж олишига сабаб бўлади.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, семизликдан азият чекаётган ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг анча юқори спонтан агрегацияси ва АДФ-индуцирланган агрегация кузатилди. Таъкидлаш жоизки, семизликнинг турли даражалари қайд этилган беморларда семизлик аниқланмаган шахсларга нисбатан спонтан агрегация кўрсаткичлари (мос равишда $1,71 \pm 0,09$ ва $1,48 \pm 0,07$, $p < 0,05$) ва АДФ концентрацияси $5,0$ мкмоль бўлганда тромбоцитларнинг АДФ-

индуцирланган агрегацияси статистик ишончли юқори бўлди (мос равишда $63,13 \pm 3,25$ ва $43,47 \pm 2,5$, $p < 0,05$).

Шунингдек, ортиқча тана вазни қайд этилган беморлар гуруҳида ўтказилган корреляцион таҳлил спонтан агрегация ва тана вазни индекси ўртасида кучсиз мусбат корреляцион боғлиқликни ($r=0,249$, $p < 0,05$), ҳамда $5,0$ мкмоль АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ва тана вазни индекси ўртасида ўртача кучли мусбат корреляцион боғланиш мавжудлигини кўрсатди ($r=0,433$, $p < 0,05$). Олиб борилган ушбу тадқиқотдан олинган натижалар Е.В. Щипанова натижалари билан ўхшашликка эга бўлди (тадқиқотда метаболик синдромли беморларда тромбоцитлар гиперфаоллиги липидлар пероксидацияси фаоллиги ошиши ва ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда семизлик мавжуд бўлганда кузатилди) [63; 5-б.]. Ортиқча тана вазнининг бошқа кардиоваскуляр хавф омиллари билан боғлиқлигини ҳисобга олганда, тромбоцитлар агрегацияси ошишининг семизлик билан кечувчи метаболик бузилишлар билан боғлиқлигини тахмин қилиш мумкин бўлади.

Адабиётларда тромбоцитлар агрегацияси билан дислипидемия ўртасида боғлиқликлар хусусида маълумотлар келтирилган [25; 25-б.]. Гиперхолестеринемия тромбоцитлар мембранаси ригидлигини оширади ва гликопротеин рецепторларининг сезгирлигини ёмонлаштиради [111; 272–276-б.]. Маълумки, ПЗЛП, ЖПЗЛП– атероген липопротеидлар, ЮЗЛП – антиатероген липопротеидлар сирасига киради. ЮЗЛП холестериннинг қайта транспорт вазифасини бажариб, унинг периферик тўқималардан жигарга ўтиб, ўт кислоталаригача катаболизмга учраб, организмдан чиқиб кетишига олиб келади. ЮЗЛП миқдори қанча юқори бўлса, атеросклероздан ҳимояланиш функцияси шунча самарали бўлади.

Бундан ташқари ЮЗЛПнинг антиоксидантлик, антиагрегант, профибринолитик ва яллиғланишга қарши хусусиятлари ҳам мавжудлиги кўплаб олимларнинг изланишларида ўз тасдиғини топган [149; 572-б.]. Қатор тадқиқотларда ЮЗЛП ва АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси билан тесқари боғлиқлик аниқланган. Аммо ушбу тадқиқотларда ЮЗЛП ва

тромбоцитлар агрегацияси кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқликлар аниқланмади. Липопротеидлар алмашинуви бузилишлари тромбоцитлар функционал фаоллигининг ўзгариши, яъни агрегация индукторларига жавоб бера олиш қобилиятининг ошишига олиб келиши мумкин.

Ўтказилган тадқиқотда, ЮИК ТЗС II-III ФС билан оғриган беморларда липид алмашинуви бузилишига боғлиқ равишда тромбоцитлар агрегацияси текшируви ўтказилганда юқори тромбоцитлар агрегация қайд этилган беморларда атероген липопротеидлар: умумий холестерин, триглицерид, ЗПЛП ва ЗЖПЛП кўрсаткичлари меъерий тромбоцитлар агрегациясига эга беморларга нисбатан баландроқ бўлиши аниқланди. Шунингдек, тромбоцитлар агрегацияси бузилиши ва атероген дислипидемия даражаси ўртасида мусбат боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Корреляцион таҳлил натижалари спонтан ва 5,0 мкмоль АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси билан умумий холестерин, триглицерид ҳамда ПЗЛП ўртасида мусбат корреляцион боғланиш мавжудлигини кўрсатди. ЮИК билан оғриган беморларда проатероген липопротеидлар концентрациясининг ошиши адабиётларда келтирилган маълумотлар билан мос келди [10; 26–32-б., 25; 25-б.].

Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, сурункали гипергликемия тромбоцитлар оқсиллар ва қон ивиш омилларининг интенсив гликирланишига олиб келади ҳамда ацетилланиш ва у орқали аспирииннинг ноадекват антиагрегант таъсирга сабаб бўлади.

Қатор тадқиқотларда қандли диабетнинг компенсация даражаси билан тромбоцитлар агрегацион фаоллигининг ўзаро мусбат боғланишга эгаллиги кўрсатилган [58; 24-б., 15; 18–24-б.]. Бунда оқсилларнинг гликирланиши оқибатида тромбоцитлар агрегацияси ошиши тахмин қилинади. Бошқа тадқиқотларда эса қандли диабет мавжудлигига қарамасдан спонтан тромбоцитлар агрегацияси ошганлиги аниқланган. Қандли диабетда атероген липопротеидлар оксидланиши ҳамда гликирланиши ПЗЛПлар тузилишини

ўзгартиради ва улар периферик ҳужайралар юзаси рецепторларига ўхшаб қолади. Натижада улар қон томирларида қўшимча оксидланишга учраб, артерия деворида йиғилиб, макрофаглар томонидан қамраб олинади ва атерогенез жараёни бошланади. Қандли диабет аниқланган беморларда фибринолиз жараёнлари бузилиши ва прокоагулянт омиллари ажралиши кучайиши ҳам тромблар ҳосил бўлишига олиб келади. Маълумки, метаболик синдромли беморларда ҳам аспирин резистентлик 30% ҳолатда кузатилиши аниқланган [130; 117–121-б.].

Тадқиқотимизда, ЮИК ги ва ёндош касалликлар таҳлили қандли диабет билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг агрегацион хусусияти кучли намоён бўлишини кўрсатди ва қандли диабет 2 тип мавжуд беморларда қандли диабет 2 типсиз кечган беморларга нисбатан спонтан агрегация ($1,73 \pm 0,1$, $p < 0,01$) ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси статистик ишонарли ошганлиги аниқланди ($58,25 \pm 3,82$, $p < 0,01$).

Артериал гипертензия ҳам ЮИКда энг кўп учровчи ёндош касаллик ҳисобланади. Маълумки, алоҳида артериал гипертензия тромбоцитар гемостаз фаоллигига таъсир кўрсатади. Адабиётларда артериал гипертензиянинг тромбоген потенциали ҳақида кўплаб маълумотлар келтирилган [35; 11–12-б.], аммо АҚБ даражаларининг тромбоцитлар функционал фаоллигига таъсири ҳақида маълумотлар етарли эмас ва мавжуд маълумотлар ҳам бир-бирини инкор этади. Айрим тадқиқотларда эса ЮИК билан оғриган беморларда артериал гипертензия даражалари билан корреляцион боғлиқлик бўлмаслиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларига кўра, ЮИК ва гипертония касаллиги бирга кечганда, беморларда гипертония касаллиги мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларининг юқори эканлиги аниқланди, аммо гуруҳлар аро статистик аҳамиятга эга фарқланишлар кузатилмади ($p < 0,05$).

Маълумки, юрак қон-томир касалликларида цитокинлар миқдорининг ошиши яллиғланиш жараёнларининг тарқалиши учун шароит яратади [124;

238–243-б., 114; 85–89-б., 152; 1078–1081-б.]. Ушбу тадқиқотда тромбоцитларнинг агрегацион хусусияти ва интерлейкин – 6 ўртасида корреляцион боғлиқлик аниқланди. Тромбоцитлар фаоллиги ва дегрануляцияси ҳамда интерлейкинлар синтези ўртасида алоҳида боғлиқлик мавжуд деб қаралади: тромбоцитларнинг парчаланиши $IL - 1\beta$ синтези ошиши билан бирга кечади. Тромбоцитлар агрегацияси ва $IL - 1\beta$ ўртасида мавжуд тўғри корреляцион боғланиш $IL - 1\beta$ нинг ЮИКда шикастланиш жараёнларида деструктив роль ўйнаши билан изоҳланади. $IL - 1\beta$ нинг нисбатан паст кўрсаткичлари ацетилсалицил кислотанинг яллиғланишга қарши самараси билан боғлиқлигидан ва паст цитокин фаоллигидан дарак беради [55; 18–24-б.].

Юқорида келтирилганидек, аспирига резистентлик ривожланишида кардиоваскуляр хавф омилларининг таъсири муҳим аҳамият касб этади. АСК қабул қилаётган турли кардиоваскуляр хавф омилларига эга ЮИК ТЗС II-III ФС мавжуд беморларда аспирига резистентлик учраш даражаси аниқланганда хавф омили мавжуд бўлган барча гуруҳларда унинг улуши юқори бўлгани (кекса ёшдаги беморлардан иборат гуруҳда аспирига резистентлик улуши 36,7%, аёлларда 38%, чекиш мавжуд бўлган беморларда 35,3%, дислипидемия мавжуд беморларда 50%, гипертония касаллиги мавжуд беморларда 33,8%, қандли диабет мавжуд беморларда 52,8%) аниқланди.

Шу туфайли, аспирига резистентликка таъсир қилувчи хавф омилларининг биргаликдаги таъсирини ўрганиш мақсадида кўп қадамли регрессион таҳлил ўтказилди. Таҳлил натижасида ТВИ, умумий холестерин, қандли диабет, аспирин қабул қилиш давомийлиги ва ЗПЛПнинг аспирига резистентлик ривожланишига биргаликда ишончли таъсир кўрсатиши аниқланди (стандартлаштирилган коэффициент β мос равишда 0,336, 0,324, 0,316, 0,195, 0,183).

Атеротромбоз пайдо бўлиши ва ривожланиш жараёнларида қон шаклли элементлар таъсирининг мураккаб механизмларини ҳисобга олинсак,

ЮИКда қон ивиш тизимида тромбоцитар гемостази ва антиагрегант препаратларнинг ушбу тизимга таъсиридаги ўзгаришларни ўрганишни давом эттириш ва бунда аспирина резистентлик ҳолатини янада чуқурроқ тадқиқ қилиш ва уни бартараф этиш йўналишидаги илмий изланишларни амалга ошириш талаб этилади.

ХУЛОСАЛАР

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

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

3. ЮИК мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацион ҳолатига юрак қон-томир хавф омилларининг баъзилари ўз таъсирини кўратиши аниқланди. 60 ёш ва ундан катта беморларда 60 ёшгача бўлган беморларга нисбатан тромбоцитлар агрегацияси ишонарли юқори бўлганлиги кузатилди ва уларда 36,7% аспирина резистентлик аниқланди. Чекиш ҳам спонтан ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган агрегация кўрсаткичларининг ошишига сабаб бўлди ва чекувчиларда 35,3%га кўп резистентлик аниқланди. Шунингдек, семизлик мавжуд беморларда спонтан агрегация ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ошиши кузатилди ва 57,6% аспирина резистентлик аниқланди. ЮИК ва ҚД II тип биргаликда келганда спонтан ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси ошганлиги аниқланди.

4. Дислипидемия мавжуд беморларда липид спектр ўзгаришларига қараб кузатилди: гиперхолестеринемияда 1,0 ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси, юқори ЗПЛП мавжуд беморларда спонтан ва 5,0 мкм АДФ-индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси, гипертриглицеридемия мавжуд беморларда эса спонтан тромбоцитлар агрегациясининг ишонарли

ошиши кузатилди ($p < 0,05$). Бунда тромбоцитлар гиперагрегацияси ва умумий холестерин (спонтан $r = 0,304$, 5,0 мкм АДФ $r = 0,373$), ЗПЛП (спонтан $r = 0,226$, 5,0 мкм АДФ $r = 0,236$) ва триглицерид (спонтан $r = 0,275$, 5,0 мкм АДФ $r = 0,200$) ($p < 0,05$) билан мусбат корреляцион боғланишлар аниқланди.

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

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Аляви А.Л. Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009.- №5. С.- 46 - 52 .
2. Арзамасцев, Д.Д. Эндovasкулярная пластика и сосудистое воспаление: взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 1. – С. 51–56.
3. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48–56.
4. Баженова Н.М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения // Гастроэнтерология. 2018. №4. С.-216-221
5. Барбараш О.Л. Антиагрегантная терапия в предоперационном периоде при коронарном шунтировании //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2014. Т. 7. № 5. -С. 4-8.
6. Бокарев И.Н. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2012.- Т. 11. № 2. -С. 103-107.
7. Боровков Н.Н. Ацетилсалициловая кислота остается «золотым стандартом» антиагрегантной терапии стабильной стенокардии // Справочник поликлинического врача. -2014. -№ 2. -С. 26-28.
8. Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А., Гупало Е.М. Противовоспалительное действие клопидогреля при атеросклерозе// Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2011. – № 7 (6). – С. 677–684.
9. Васильев С.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов// Клиническая лабораторная диагностика.- 2013. №9- С.- 76.
10. Волков, В.И. Статины при остром коронарном синдроме // Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 3(10). - С. 26-32.
11. Воробьева Н.М. Некоторые аспекты применения ацетилсалициловой

кислоты и клопидогрела у кардиологических больных //Лечащий врач. -2014.- № 7.- С. 20.

12. Воробьева, Н.М. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты // Русский медицинский журнал. - 2014. - № 12. - С. 916-921.

13. Галяутдинов, Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ИБС // Казанский медицинский журнал. – 2012.– Т. 93, № 1. – С.3 – 6.

14. Герасимов А.А. Применение ацетилсалициловой кислоты при атеротромбозах // Врач скорой помощи. -2013. -№ 6. -С. 26-38.

15. Глинкина, И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач. - 2006. — № 6. — С. 18-24.

16. Добровольский, А.Б. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза - скрининговые тесты // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3 (119). – С. 52-57.

17. Домашенко М.А. Алгоритм анти тромботической терапии у пациентов с ишемическим инсультом после системного тромболизиса // Медицинский совет. 2014. № 7. С. 39-42.

18. Запровальная, О.Е. Аспиринорезистентность и применение нестероидных противовоспалительных препаратов в кардиологической практике // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2012. – 1 (54). – С. 96-101.

19. Козлов, А.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов– М.: Принт, 2013. – 77 с.

20. Козловский, В.И. Резистентность к аспирину. Диагностика и возможности преодоления // ARS MEDICA. – 2010. – Том 22, №2. – С.133.

21. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Максимов В.Н. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России// Кардиология. – 2012. – № 7. – С. 22–29.

22. Кондратьева Е.И. Влияние возраста и пола на показатели коагуляционного и сосудисто- тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным

диабетом 2-го типа// Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. № 8. - С. 41-43.

23. Королева, А.А. Антитромбоцитарные препараты для предупреждения и лечения атеротромбоза//Метод. рекомендации – Минск -2012 –С. 32.

24. Косарев, В.В. Клиническая фармакология современных антиагрегантов и их место в фармакотерапии ишемической болезни сердца и ассоциированных состояний // Кардиология. РМЖ. – 2013. – 27. – С. 1378.

25. Кудлай, О.А. Особенности функционального состояния тромбоцитов у больных хронической ишемической болезнью сердца с эссенциальной артериальной гипертензией различной степени в сочетании с гиперхолестеринемией и на фоне применения статинов : автореф. дис. канд. мед. наук. 2012.-С.-25.

26. Кузнецов М.Р. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля при периферическом атеросклерозе // Ангиология и сосудистая хирургия.-2014.- Т. 20. № 1.С. 8-14.

27. Курбанов Р.Д. Клинические протоколы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний 2014.-С. 1-6.

28. Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца -2007. – 736 с.

29. Лагута П.С. Применение ацетилсалициловой кислоты у кардиологических больных: существующие проблемы и новые показания // Атеротромбоз. 2014. № 1. С. 5-21.

30. Липунова, А.С. Особенности микроваскулярных расстройств у больных с кардиальным синдромом Х: дисс. канд. мед. наук – Волгоград, 2014.– 164 с.

31. Ломоносова, А.А. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2012. – 8(2). – С. 168-172.

32. Марцевич, С.Ю. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким

риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности // Клиницист. – 2011. – 2 – С.72-80

33. Медведев, И.Н., Кутафина Н.В. Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых лиц второго зрелого возраста // Фундаментальные исследования. - 2012. -№ 8. - С. 362-366.

34. Меситская Д.Ф., Быкова А.А., Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л. Влияние курения на чувствительность к терапии клопидогрелом //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2019.- Т. 12, №6. -С. 516-521.

35. Медведев И. Н. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция с помощью СиофораR и немедикаментозных методов// Фарматека. - 2004. - № 5. - С. 11-12.

36. Минушкина Л.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений // Лечащий врач. 2014.- № 4.- С. 80.

37. Моисеев, В.С., Кобалава Ж.Д. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией: Руководство для врачей. 2010. – 832 с.

38. Моисеев, С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром // Клиническая фармакология и терапия.–2014.–Т.23, № 3.– С. 39-44.

39. Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. ВНОК. Национальное общество по атеротромбозу (первое издание), 2009 г.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – 8(6). – Приложение 6.

40. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. ВНОК. (первое издание), 2011 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – 10 (6). – Приложение 2.

41. Недогода, С.В. Аспирин как "золотой" стандарт профилактики

сердечно-сосудистых осложнений // Российский кардиологический журнал. – 2010. – 3. – С. 86-89.

42. Николенко, Л.А. Агрегационная активность тромбоцитов и эффективность антитромботической терапии у лиц с ИБС и СД типа 2 в зависимости от пола // Врач. – 2015 –12. – С. 54-56.

43. Никонов В.В., Киношенко Е.И. Тромбоцитарный гемостаз и антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме // Новости медицины и фармации. Кардиология. — 2011. -Л. 374. - С. 30-35.

44. Огурцов П.П., Кочетов А.Г., Лянг О.В., Политидис Р.Р., Джапшуев А.Д. Диагностика агрегационной аспиринорезистентности у больных с перенесенным инфарктом миокарда при вторичной профилактике тромботических осложнений / Вестник РУДН.- 2012. № 2-С.116-121.

45. Ольховский И.А., Столяр М. А. О критериях аспиринорезистентности в импедансном тесте агрегации тромбоцитов // Кардиология и ревматология. - 2013. - № 1. - С. 12-14.

46. Панченко Е. П., Комаров А. Л. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии больных атеротромбозом // Кардиология. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 201–206.

47. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – 7 (111). – С. 7-79.

48. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда// Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 2 (118). – С. 5–81.

49. Рязанцева Е.Е. Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. Есть ли место ацетилсалициловой кислоте в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: мнения разделились // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014. Т. 13. № 4 (78). С. 246-255.

50. Селиверстова, Д.В., Евсина О.В. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2014. – Т. 13, № 5 (79). – С. 298–302.

51. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Роль маркеров

воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании течения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию//«РМЖ»-2019.-№10(1)-С.3-7.

52. Супрун Е.В., Голевцова З.Ш., Усачева Е.В. и др. Оптимизация антитромботической терапии в восстановительном периоде инфаркта миокарда // Патология сосудов и гемостаз: – Омск, 2005. – С. 266–268.

53. Сулова Т.Е. Агрегационная активность тромбоцитов и биохимические маркеры метаболического синдрома // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - Т. 22, № 3. - С. 30-34.

54. Талаева, Т.В., Братусь В.В. Роль системного воспаления в развитии острого коронарного синдрома // Укр. кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 218–224.

55. Тарасов, А.А., Бабаева А.Р. Медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца: фокус на воспаление и эндотелиальную дисфункцию // Лекарственный вестник. - 2010. — Т. 5, № 7(39). - С. 18-24.

56. Украинцева, Д.П. Особенности поражения сердца и окислительной модификации липидов при артериальной гипертензии у пожилых лиц: автореф. дис. канд. мед. наук- 2009. —С. 22 с

57. Усачева Е.В. и соавт. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарным атеросклерозом по показателям спонтанной агрегации тромбоцитов // Сибирский медицинский журнал.- 2013.- № 8.-С. 67-70

58. Федюшина, О.Г. Особенности гемостаза и реологии крови человека при сахарном диабете в сочетании артериальной гипертензией: автореф. дис. канд. биол. наук- 2005.-С.24.

59. Фонякин А.В. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2013. -Т. 21. № 30. -С. 1567-1571.

60. Чубирко, И.Е. Резистентность тромбоцитов к антиагрегантам при

лечении фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. канд. мед. наук - 2015. – С23.

61. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирякина Я.Г. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда //Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 5–9.

62. Шумаков, В.А., Бабий Л. Н. Антитромбоцитарная терапия у больных с острым коронарным синдромом // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 29–35.

63. Щипанова Е.В. Агрегация тромбоцитов и антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом//дис.канд.мед.наук.-2015. -С. 5.

64. Ярков В.И. Влияние нарушений липидного обмена и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на дисфункцию коронарных шунтов у больных ИБС в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.44, ФГУ “Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения”. Новосибирск, 2009.-С. 27-39.

65. Ясаманова, Мартынов М.Ю., Галкина С.И. Влияние курения табака на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз // Вопросы наркологии .— 2009 .— №5 .— С. 23-29

66. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). A collaborative report from the american association for vascular surgery/society for vascular surgery, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society for vascular medicine and biology, and the ACC/AHA task force on practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) // Journal of the American College of Cardiology – 2006. – Vol. 47. – P. 1239–1312.

67. Acikel, S., Akdemir R. The relationship between inflammation, platelet activation and antiplatelet resistance // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2010 Dec –

9(5). – P. 364-81.

68. Androulakis, E., Norrington K., Bakogiannis C. The impact of antiplatelet treatment on endothelial function // *Curr Pharm Des* – 2016. – 22(29) – P. 4512-18.

69. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. ESC Thrombosis Working Group. // *Eur Heart J*. – 2015. – 7;36 (46). – P. 3238-49.

70. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // *British Medical Journal*. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.

71. Aspirin use in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: the 2016 Chinese expert consensus statement. // *Chinese Journal of Internal Medicine*. –2017. – 1;56(1). – P. 68-80.

72. Azmin S., Sahathevan R., Rabani R. et. al. Biochemical aspirin resistance in stroke patients - a cross-sectional single centre study // *EXCLI J*. -2013-12.–P. 907-915.

73. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease // *BMJ*. — 2008. — № 337. — P. 1836—1840.

74. Berger J.S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men : a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. -2006. - Vol. 295, № 3. - P. 306-313.

75. Berger J.S., Brown D.L., Becker R.C. // *Am. J Med*. –2008. – Vol.121 (1). – P.43–49.

76. Bhatt D.L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.—Vol. 43.— P. 1127–1129.

77. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate.// *J Am Coll Cardio.*-1 2010.- 56.-P. 919–933.

78. Bordeaux, B.C., Qayyum R., Yanek L.R. Effect of obesity on platelet reactivity and response to low-dose aspirin // *Prev Cardiol.* – 2010. –13 (2) – P. 56-62.

79. Brar S.S., Ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention a collaborative meta-analysis of individual participant data // *J Am Coll Cardiol.*- 2011.-58(19).-P. 1945–1954.

80. Breet N. J., Werkum J. W. van, Bouman H. J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 8. – P. 754–762.

81. Campo G., Fileti L., Valgimigli M. Poor response to clopidogrel: current and future options for its management // *J. Thromb and Thrombolysis.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 319–331.

82. Cao, J.1., Liu L., Fan L. et. al. The prevalence, risk factors and prognosis of aspirin resistance in elderly male patients with cardiovascular disease // *Aging Male.* – 2012 – 15 (3). –P. 140-147.

83. Capodanno D., Angiolillo D. J. Platelet monitoring for PCI: which test is the one to choose? // *Hamostaseologie.*- 2009. Vol. 29, № 4.-P. 376–380.

84. Catalano M., Born G., Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial // *Journal of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 261. – P. 276–284.

85. Cattaneo M. Laboratory detection of ‘aspirin resistance’: what test should we use (if any)? // *Eur. Heart J.*— 2007.— Vol. 28.— P. 1673–1675.

86. Chen W. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment // *Am Coll Cardiol.*- 2004.-Vol.43.-P. 1122-1126.

87. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers // *Stroke.* -2006.-Vol.37, №8.-P. 2153-2158.

88. Crimi G. et al. Cigarette smoking reduces platelet reactivity independently of clopidogrel treatment in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes

// Platelets.- 2018.-Vol 29, №3.-P. 309-311.

89. D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study // Am. Heart J. 2000. - Vol. 139.- P. 272–281.

90. Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6receptor // Rheumatology (Oxford) 2010.- 49(1).-P.15–24.

91. Dretzke, J., Riley R.D., Lordkipanidzé M. et. al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation // Health Technol Assess. – 2015. –19 (37). – P. 1-366.

92. Eikelboom, J.W., Hirsh, F.A., Spencer et. al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – 141(2 Suppl). – P. 89-119.

93. Elsenberg E. H. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on "high on-treatment platelet reactivity" as measured with different platelet function tests //J Thromb Haemost.-2009.-Vol.102(4).-P.719-727.

94. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016. // <http://www.escardio.org/guidelines>.

95. Eskandari V., Amirzargar A.A., Mahmoudi M.J. et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure // Ir J Med Sci.- 2018.-Vol. 187(2).-P. 359–68.

96. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // European Heart Journal. – 2012. –Vol. 33. – P.1635–1701

97. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. European Society of Cardiology. // Eur Heart J. – 2004. –25(2). – P. 166-181.

98. Fontana P., Berdague P., Castelli C., Nolli S., Barazer I., Fabbro-Peray P., Schved J.F., Bounameaux H., Mach F., De Moerloose P., et al. Clinical predictors of

dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study // *J.Thromb.Haemost.* -2010.-Vol.8.-P. 2614–2623.

99. Gawaz M., editor. Blood platelets — clinical relevance // Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.-P. 24-356.

100. Gawaz, M., Langer H., May A. Platelets in inflammation and // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115 (12). – P. 3378–3384.

101. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions // *Eur Heart J.*- 2010.-Vol. 31.-P. 59–66.

102. Gordon H., Elie A., Growther M. // *Chest.* – 2012. – Vol.141(2). – P.7–47.

103. Gum, P.A., Kottke–Marchant K., Welsh P.A. et al. Prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // *J am coll cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 961–965.

104. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events // *Med Arch.*- 2016. Vol. 70(4).-P. 252–5.

105. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Aspirin resistance // *BMJ.*- 2004.- Vol. 328.- P. 477-479.

106. Ho P.M., Peterson E.D., Wang L. et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome // *Journal of the American Medical Association.* – 2008. – Vol. 299. – P. 532–539.

107. Horibe H., Yamada Y., Ichihara S. Genetic risk for restenosis after coronary balloon angioplasty // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 174 (1). – P. 181–187.

108. Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non–ST–elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (7). – P. 645–681.

109. John, J. You John, Singer Daniel E., Patricia A. et. al.. Antithrombotic

Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – 141(2). – P. 531–575.

110. Juhani Knuuti., William Wijns, Antti Saraste and al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)// European Heart Journal.-2020 -Vol.41(3).-P. 407–477.

111. Karepov V., Tolpina G., Kuliczkowski W., Serebruany V Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke // Cerebrovasc Dis. -2008.-Vol. 26 (3).-P. 272–276.

112. Kaplon-Cieslicka A. Postula M., Rosiak M. Younger age, higher body mass index and lower adiponectin concentration predict higher serum thromboxane B2 level in aspirin-treated patients with type 2 diabetes: an observational study // Cardiovasc Diabetol. – 2014. – Vol.13. – P. 112.

113. Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P. et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis // Eur Heart J.- 2014.Vol.35(9).-P. 578–89.

114. Kumada M. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // Arterioscl. Thromb. Vase. Biol. - 2003. - Vol. 23. - P. 85-89.

115. Larsen, S.B., Grove E.L., Kristensen S.D. et al. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P.214-221.

116. Li H., Sun K., Zhao R. et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease // Front Biosci (Schol Ed).- 2018.-Vol.10(1).-P. 185–96.

117. Liu X.F., Cao J., Fan L. et. al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease // J Geriatr Cardiol. – 2013. – 10(1). – P. 21-27.

118. Macchi L.N., Sorel L., Christiaens Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance // Curr Pharm Des. –2006. – 12(2). – P. 251-58.

119. Marcucci R., Gori A. M., Paniccia R.. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay a 12-month follow-up // *Circulation*.-2009.-Vol. 119 (2).- P. 237-242.

120. Maree A.O. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease // *Am Coll Cardiol*.-2005.-Vol.47.-P.1258-1263.

121. Mason, P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin resistance and atherothrombotic disease // *J. Am. Coll. Cardiol*.-2005.-Vol.46, № 6.- P.986-993.

122. Mayer K., Bernlochner I., Braun S., Schulz S., Orban M., Morath T., Cala L., Hoppmann P., Schunkert H., Laugwitz K.L., et al. Aspirin treatment and outcomes after percutaneous coronary intervention: Results of the ISAR-ASPI registry // *J. Am. Coll. Cardiol*. -2014.-Vol.64.-P. 863-871.

123. Miyata S.T., Miyata A., Kada et. al. Aspirin resistance // *Brain Nerve*. – 2008. – 60(11). – P. 1357-1364.

124. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. // *Med Care*. -1986-24.-P. 67-73.

125. Moreno R., Fernández C., Hernández R. et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 954-959.

126. Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease // *Circulation*.- 2008.- Vol.117.-P. 3031-3038.

127. Paniccia. R. Platelet function tests: a comparative review // *Vasc Health Risk Manag*. – 2015. – 11. – P. 133-48.

128. Parvin Ebrahimi, MSc, Zeynab Farhadi et al. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis// *Caspian J Intern Med*.-2020-Vol.11(2).-P. 124-134.

129. Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs // *Chest* 2008.- Vol.133(6).-P. 199-233.

130. Paul R., Banerjee A.K., Guha S. et al. Study of platelet aggregation in

acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome // *Int J Appl Basic Med Res.*- 2013.-Vol. 3 (2).-P. 117–121.

131. Philipp N., Walter et al. Antiplatelet resistance in outpatients with monitored adherence // *Platelets.*-2017.-Vol. 25(7).-P. 1-5.

132. Pierre F., Marco R., Jean-Luc Reny Platelet Function Test Use for Patients with Coronary Artery Disease in the Early 2020s // *J Clin Med.*-2020.-Vol. 9(1).-P. 194.

133. Puzianowska-Kuźnicka M., Owczarz M., Wieczorowska-Tobis K. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study // *Immun Ageing.*- 2016.-Vol.13.-P. 21.

134. Qu D., Liu J., Lau C.W., Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications // *Br J Pharmacol.*- 2014.-Vol. 171(15).-P. 3595–603.

135. Raichand, S., Moore D., Riley R.D. et. al. Protocol for a systematic review of the diagnostic and prognostic utility of tests currently available for the detection of aspirin resistance in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease // *Syst Rev.* – 2013. – Vol.2. – P. 16.

136. Reny J.L., Berdague P., Poncet A., Barazer I., Nolli S., Fabbro-Peray P., Schved J.F., Bounameaux H., Mach F., de Moerloose P. et al. Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients: Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Stud // *Circulation.*- 2012.-Vol.125.-P.3201–3210.

137. Ridker P.M. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. // *Circ Res.*- 2016.-Vol.118(1).-P. 145–56.

138. Rizvi, A.A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and Atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 338, № 4. – P. 310–318.

139. Roden, Dan M., Michael Stein C. Clopidogrel and the Concept of High-Risk Pharmacokinetics // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2127–2130.

140. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics

Committee and Stroke Statistics Subcommittee. // Circulation.- 2008.-Vol.117(4).-P. 25-146.

141. Salama, M.M. Resistance to low-dose aspirin therapy among patients with acute coronary syndrome in relation to associated risk factors // J Clin Pharm Ther. – 2012. – 37(6). – P. 630-36.

142. Sane D.C., McKee S.A., Malinin A.I., Serebruany V.L. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin // Am. J. Cardiol. -2002. -Vol. 90. -P. 893 – 895.

143. Scharnagl H., Stojakovic T., Weihrauch G., Winkelmann B.R., Boehm B.O., and Maerz W. Interleukin-6 is stronger associated with all-cause and cardiovascular mortality than c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen (the luric study) // Atherosclerosis Supplements.-2010.-Vol. 11.-P. 42.

144. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2013. –26;128(22). – P. 2422-46.

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

146. Shen H. Aspirin resistance in healthy drug-naive men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study) // American Journal of Cardiology. - 2009 - Vol. 104, № 4. - P. 606-612.

147. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. // Thromb Haemost.-2010.-Vol. 103.-P. 151–59.

148. Storelli F., Daali Y., Desmeules J., Reny J.L., Fontana P. Pharmacogenomics of Oral Antithrombotic Drugs. Curr. Pharm. Des. 2016;22:1933–1949.

122. 149. Sukhinder Kaur Cheema Biochemistry of Atherosclerosis //Springer Science+Business Media.- 2006. - P. 572.

150. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D., Price M.J., Jeong Y.H., et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding// J. Am. Coll. Cardiol.- 2013.-Vol.62.P. 2261–2273.

151. Tehrani D.M., Gardin J.M., Yanez D. et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high density lipoproteincholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. //Atherosclerosis.- 2013.-Vol.231(2).-P. 246–51.

152. Trauhurn P., Wood J. S. Signaling role of adipose tissue: adipokines and inflammate in obesity // Biochem. Soc. Trans. - 2005. - Vol. 33.- P. 1078-1081.

156. 153. Vadász D., Sztrihá L.K., Sas K. et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part II: Potential causes and laboratory tests // Ideggyogy Sz. Joel M. -2013. – 66(1-2). – P. 15-22.

154. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur. Heart J.- 2018.-39.-P.213–260.

155. Vandvik, Per Olav., Michael A Lincoff., Joel M. Gore et. al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest.–2012.–141(2).– P. 637–668.

156. Wang Y., Andrews M., Yang Y. Platelets in thrombosis and hemostasis: old topic with new mechanisms // Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. – 2012. – 12(2). – P. 126-32.

157. Welt F., Tso C., Edelman E. R. et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury // Vase. Med. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7.

158. Woods A., Brail J., Humphries S. E. Genetics of inflammation and risk of

coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart. J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–1583.

159. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. // JAMA. -2007.-Vol.298.-P. 2654-2664.

160. Xu X.R., Zhang D., Oswald B.E. et. al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond // Crit Rev Clin Lab Sci. – 2016. – 9. – P.1-69.

161. Yassine H.N., Davis-Gorman G., Stump C.S. Clinical determinants of aspirin resistance in diabetes // Diabetes Res Clin Pract. – 2010. – 90(1). – P. 19-21.

162. Yudkin, J.S., Kumari M., Humphries S. E. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin–6 the link // Atherosclerosis.– 2000. – Vol. 148. – P. 209–214.

163. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis // Am. J. Cardiol.— 2002.— 89 (2 A) :18 A-25 A; discussion 25 A-26 A.

АЛЯВИ А.Л., ХОДЖАНОВА Ш.И.

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АСПИРИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК ҲОЛАТИ: КЛИНИК ВА ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

Монография

Бош муҳаррир **О.Козлова**
Бадий муҳаррир **Ж.Хамдамов**
Компютерда саҳифаловчи **С.Султанова**

НАШ.лист. АА № 8798
«ТИББИЙОТ НАШРИЙОТИ МАТБАА УЙИ» МЧЖ
Тошкент ш., Олмазор тумани, Шифокорлар кўчаси, №21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 4,27 а.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2436-2023.
Отпечатано ООО «ТИББИЙОТ НАШРИЙОТИ МАТБАА УЙИ»
100109. Ул. Шифокорлар №21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716

ISBN 978-9943-6008-1-2



9 789943 600812 >