

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.26.04.2018.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШИ**

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

ИРИСОВ ДЖАМШИД БАХОДИРОВИЧ

**СҮР2С9 ВА VKORC1 ГЕНЛАРИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМЛАРИ ВА
УЛАРНИНГ ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА МАНСУБ БЎЛГАН, БЎЛМАЧАЛАР
ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ВАРФАРИН
САМАРАДОРЛИГИГА ТАЪСИРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Ирисов Джамшид Баходирович

СYP2C9 ва VKORC1 генларининг полиморфизмлари ва уларнинг
ўзбек миллатига мансуб бўлган, бўлмачалар фибрилляцияси мавжуд
беморларда варфарин самарадорлигига таъсири 3

Ирисов Джамшид Баходирович

Полиморфизм генов СYP2C9 и VKORC1 и их влияние на
эффективность варфарина при фибрилляции предсердий у больных
узбекской национальности 27

Irisov Djamshid Bahodirovich

Polymorphism of genes CYP2C9 and VKORC1 and their impact on the
effectiveness of warfarin in Uzbek patients with atrial fibrillation 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.26.04.2018.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШИ**

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

ИРИСОВ ДЖАМШИД БАХОДИРОВИЧ

**СҮР2С9 ВА VKORC1 ГЕНЛАРИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМЛАРИ ВА
УЛАРНИНГ ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА МАНСУБ БЎЛГАН, БЎЛМАЧАЛАР
ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ВАРФАРИН
САМАРАДОРЛИГИГА ТАЪСИРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 2017.2.PhD/Tib200 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Закиров Нодир Узуевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**М. Миррахимов номли кардиология ва терапия
миллий маркази (Қирғизистон Республикаси)**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.26.04.2018.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат__даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100052,Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй, Тел./факс: (99871) 234-16-67, e-mail: info@cardiocenter.uz)

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази кутубхонасида танишиш мумкин (____рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй, Тел./факс: (99871) 234-16-67).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «__» _____ даги № ____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Д. Курбанов

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

Г.У. Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Шек

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) оғир, ҳаёт учун хавфли юрак ритми бузилиши бўлиб – тромбоемболик асоратлар (ТЭА), жумладан ишемик инсульт (ИИ) ривожланишига, қон айланиши етишмовчилиги кучайишига ва ўлимга олиб келувчи мустақил ва жиддий хавф омили бўлиб ҳисобланади (Crandall M.A. et al., 2009). Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг (ЖССТ) 2015 йил маълумотларига кўра «жаҳондаги 56,4млн ўлим ҳолатининг энг кўп улушини юрак ишемик касаллиги ва инсульт ташкил этиб умумий ҳисобда у 15 миллионга тенгдир»¹. Норевматик этиологияли БФ мавжуд беморларда ИИ ривожланиши хавфи, синусли маромга эга инсонларга қараганда 5,6 маротаба, клапанли генезга эга БФ да эса 17,6 марта юқоридир (Kannel W.B. et al, 1982). БФ оқибатида инсульт бўлган беморларда ўлим хавфи 2 маротаба юқоридир, даволаш учун сарф-ҳаражатлар эса 1,5 баробарга ортади (Stewart S. et al, 2002, Kirchof P. et al, 2007).

Жаҳонда БФ мавжуд беморларни эрта ташхислаш, уларда ТЭАнинг олдини олиш борасида даволаш-профилактика тадбирларининг самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. ТЭА, жумладан, ИИ нинг профилактикасини орал антикоагулянтлар билан олиб боришни мақбуллаштириш, ногиронликни ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади. Бу борада CYP2C9 ва VKORC1 генлар полиморфизмларини баҳолаш; ушбу генлар полиморфизмларини турли хил этник гуруҳларда частоталарини аниқлаш; генетик полиморфизмларга асосланган ҳолда ТЭА, ҳаёт учун хавфли йирик қон кетиш хавфларини башоратлаш; турли генотипларда орал антикоагулянтларнинг самарадор ва хавфсиз бўлган дозасини аниқлаш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. БФ мавжуд беморларда антикоагулянт терапия самарадорлигини ва хавфсизлигини оширишга қаратилган замонавий фармакогенетик ёндошувни оптималлаштириш, ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ихтисослаштирилган кардиологик ёрдам кўрсатиш ва амалий тиббиётга юқори технологик услубларни жорий қилиш бўйича кенг қўлламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналишлар бўйича ҳаракатлар стратегиясида «аҳолига тиббий ва ижтимоий – тиббий хизматлар кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли касалланиш даражасини пасайтиришни ва ҳаёт давомийлигини узайтиришни таъминлаш»² каби вазифалар қўйилган. Шу муносабат билан кардиология соҳасини изчил ривожлантириш, юрак-қон томир касалликлари сабабли ўлим ҳолати ва ногиронликнинг олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш ва уларни

¹ World health statistics. World Health Organization. 2015

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ – 4947-сон Фармони.

соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини шароитида ва бошқа бўғинларда татбиқ қилиш бўйича вазифалар муҳим аҳамиятга эга.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ – 4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 12 июндаги ПҚ–3052-сон «Соғлиқни сақлаш тизими фаолиятини янада такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ равишда бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор мамлакатларда ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар ва чоп этилган адабиётлар шарҳидан маълумки, антикоагулянт терапия, жумладан варфарини (Вф) самарадорлиги ва хавфсизлигини CYP2C9 ва VKORC1 генлари полиморфизми ташувчанлиги билан ўзаро боғлиқлиги, уларнинг турли этник гуруҳларда тарқалиш даражаси аниқлашга кўплаб илмий ишлар бағишланган (Kimura M., 1998, Aynacioglu AS, 1999, Gaikovitch EA, 2003, Bozina N., 2003, Yang JQ., 2003, Сычев Д.А., 2005, Ansell J, Moridani M, 2006, Сироткина О.В., 2005, Carlquist J., 2006., Yin T., 2006, Higashi M.K., 2008, Панченко Е.П., 2008, Гиляров М.Ю. 2011 ва б.). Аниқланишича, CYP2C9 ва VKORC1 генлари вариантли аллеллар ташувчиларида хаддан ташқари гипокоагуляция (ХТГ) ва/ёки қон кетишлар ишончли даражада кўпроқ учраган. Шу билан бирга уларга антикоагулянтнинг янада пастроқ ўртача кундалик дозалари керак бўлган, ушбу беморларда «ёввойи» генотипли турдаги касаллар гуруҳига қараганда халқаро меъёрлаштирилган нисбатнинг (ХМН) мақсад қилинган қийматларини таъминлаб турувчи антикоагулянт дори воситасининг самарали дозаларини аниқлаш учун кўпроқ вақт талаб этилган (Sanderson S., 2005, Сироткина О.В., 2005, Carlquist J., 2006., Yin T., 2006, Higashi M.K., 2008, Панченко Е.П., 2008, Гиляров М.Ю., 2011. ва б.). Қатор тадқиқотларида (Gadge 2003, Sconce EA. 2005, Hillman M. 2005, Takahashi H. 2006, Tham L.S. 2006, Сычева Д.А. 2007) антикоагулянт терапия тавсия этилишида, фармакогенетик текширув натижалари асосида дозалаш алгоритмларининг афзалликлари кўрсатилган.

Мамлакатимиз амалий тиббиётида CYP2C9 ва VKORC1 генлари полиморфизмлари тарқалиши ва уларни ташилиши билан дори воситасини дозалаш бўйича ўзаро боғлиқлик ўрганилган тадқиқотлар олиб борилмаган. Юқорида баён қилинганларнинг барчаси шу ҳақда далолат берадики, CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери ташилишининг Вф терапевтик дозалари билан ўзаро боғлиқларини

ўрганиш амалий кардиология учун долзарб вазифа ҳисобланади ва препаратнинг мақсад қилинган қўллаб турувчи дозасига эришиш муддатларини камайтиришга ва шу тариқа турли, жумладан, ҳаётга хавф солувчи қон кетишлар хавфи ривожланишини пасайтиришга имкон беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишларига мувофиқ АДСС 15.13.1 амалий гранти доирасида «Интервенцион ва генетик усулларни қўллаган ҳолда бўлмачалар фибрилляцияси ҳаёт учун хавфли қоринчалар аритмияларини давоси ва профилактикасини дифференцирланган услубларини ишлаб чиқиш» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади CYP2C9 ва VKORC1 генлари полиморфизмларининг ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд шахсларда тарқалишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш асосида ТЭАнинг профилактикаси учун антикоагулянтнинг самарали ва хавфсиз дозасини танлаш принципларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда CYP2C9 генининг CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизмлари учраши частотасини ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда VKORC1 генининг G(-1639)A полиморф маркери учраши частотасининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиб чиқиш;

CYP2C9 генининг CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 аллель вариантлари ташилиши билан Вф нинг танланган дозаларини ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери ташилишига боғлиқ ҳолда Вф нинг танланган дозаларининг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш;

Беморларда CYP2C9 ва VKORC1 генларнинг мос равишда CYP2C9*2/*3 ва G(-1639)A полиморфизмларининг турли комбинацияларининг ташилиши билан антикоагулянт қабул қилиш фонида ХТГ ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

Ўзбек миллатига мансуб беморларда БФнинг узок давом этган турларида, Вф нинг ҳисоблаб чиқариш дозалари алгоритмининг ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида кузатувда бўлган БФ мавжуд 172 та бемор танланган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон ва зардоб биокимёвий ва иммуногенетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини бажаришда клиник, лаборатор-биокимёвий, молекуляр-генетик, инструментал ҳамда статистик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда ХМН лозим бўлган кўрсаткичларини таъминловчи антикоагулянтнинг кунлик ва хавфталиқ ушлаб

турувчи дозалари ҳамда ХТГ эпизодлари ривожланишини билан CYP2C9 гени CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизмлари аллеллари ташилиши ўртасидаги боғлиқлик илк бор исботланган;

Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда антикоагулянтнинг ҳисоблаб чиқилган дозалари ва ХТГ ривожланишида, VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерини ташилиши, CYP2C9 генининг нуқсонли генотипларига нисбатан кўпроқ даражада таъсир этиши аниқланган;

CYP2C9 генининг CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерини ташилиши турли комбинацияларининг антикоагулянт терапия самарадорлигига ва ХТГ ривожланиши хавфига таъсири баҳоланган;

CYP2C9 ва VKORC1 генлари CYP2C9*2/*3 ва G(-1639)A полиморфизмларига генотиплаш натижалари асосида ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда антикоагулянт терапия самарадорлигини ва хавфсизлигини ҳисоблаб чиқувчи янги дастурий маҳсулот ишлаб чиқилган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бирламчи бўғин шифокорлари томонидан БФ мавжуд беморларда ТЭАни профилактикасига эътиборнинг етарли эмаслиги, антикоагулянт терапия тавсия этилишининг хаддан ташқари кам учраши аниқланган;

Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларни генотиплаш - CYP2C9 гени CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизмларини ҳамда VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерининг учраш частотасини аниқлаш, шунинг билан антикоагулянт терапияни титрлаш муддатларини қисқартириш ва қон кетишлар сонини камайтириш чора-тадбирлари такомиллаштирилган;

Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда ХТГ учраши частотаси VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери AA генотиби ташилиши билан ўзаро боғлиқлик даражаси энг юқорилиги исботланган;

CYP2C9 ва VKORC1 генларининг CYP2C9*2/*3 ва G(-1639)A полиморфизмларига генотиплаш маълумотлари асосида ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда Вф нинг адекват дозаларини ҳисоблаб чиқишга имкон берувчи компьютер дастури ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишдаги қўлланилган назарий ёндошув ва усулларни тўғри қўлланилганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, услубийи жихатдан тўғри ёндошиш, тадқиқот натижаларининг хорижий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, олинган натижалар ҳамда чиқарилган хулосаларнинг далилий тиббиёт тамойилларига асосланганлиги ҳамда ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда генотиплаш бўйича шахсий натижалар асосида CYP2C9 ва VKORC1 генлари турли полиморфизмларининг учраш частотаси ва уларнинг ХТГ ҳоллари ривожланиши хавфи билан ўзаро боғлиқлиги аниқланганлигидан иборат. Бундан ташқари CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерининг ҳам алоҳида, ҳам биргаликда

ташилиши билан, ХМН нинг мақсад қилинган даражасини таъминловчи Вф нинг самарадор суткалик ва ҳафталик дозалари орасидаги боғлиқлик аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, БФ мавжуд ҳар бир бемор учун хавфни баҳолаш мақсадида эрта босқичларда хавф-стратификация схемасини қўллаш, беморларни юритишга дифференциал ёндошув ишлаб чиқишга ва шу орқали уларда ногиронлик ҳамда ўлим даражасини камайтириши исботланган. Фармакотерапияни оптималлаштириш, антикоагулянтнинг адекват суткалик дозасини белгилаш, ТЭА ва қон кетишлар хавфини баҳолаш БФ мавжуд беморларда ногиронлик даражасини ва госпитализациялар сонининг камайишига олиб келиши, бу эса ўз навбатида беморларни қайта даволашга сарфланадиган моддий харажатларни тежаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. БФ мавжуд ўзбек миллатига мансуб беморларда CYP2C9 ва VKORC1 генлар полиморфизмларининг антикоагулянтнинг клиник самарадорлигига таъсирини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бўлмачалар фибрилляцияси мавжуд беморларда тромбоземболик асоратлар профилактикасида варфариннинг суткалик дозасини аниқлаш» мавзусида услубий қўлланма тасдиқланган ва жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 3 майдаги 8Н-з/61-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланмада ишлаб чиқилган маълумотларнинг жорий этилиши БФ мавжуд беморларда ТЭА, жумладан ИИ ва қон кетиш хавфини пасайтириш, препаратнинг самарадор ва хавфсиз дозасини танлаш учун имкон яратган.

БФ мавжуд ўзбек миллатига мансуб беморларда генетик омилларни антикоагулянт дори воситаси самарадорлигига ва хавсизлигига таъсирини ўрганиш орқали олинган тадқиқот натижаларининг тегишли қисмлари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Самарқанд ва Сирдарё вилоятлари кардиология диспансерларининг амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 3 майдаги №8 Н-з/61-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ қилиниши БФ мавжуд беморларда хавф-стратификацияларни оптималлаштириш, даволашни такомиллаштиришга, жумладан антикоагулянтнинг хавфсиз дозасини эрта танлаш, ҳаёт сифат даражасини оширишга, ногиронлик даражасини камайтириш ва мазкур гуруҳ беморларда қайта-қайта госпитализациялар сонини қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқотнинг натижалари 11 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 50 та илмий ишлар нашр қилинган бўлиб, жумладан, 9 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, улардан 2 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисмидан, 4 та асосий боб ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 118 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республикада фан ва технологиялар ривожланиши устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертация тузилмаси бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиёт маълумотлари мунозараси**» деб номланган биринчи бобида диссертацияга тааллуқли халқаро илмий тадқиқотларнинг изчил таҳлили ўтказилган. Адабиёт мунозараси боби 6 та кичик бобдан иборат бўлиб, уларда БФ тарқалганлиги, унинг ТЭА, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ривожланишидаги роли бўйича маълумотлар келтирилган. ТЭАни профилактика қилишнинг замонавий услублари келтирилган, шунингдек, ТЭА ва қон кетишлар хавфини баҳолаш шкалалари кўрсатилган. Турли генлар полиморфизмининг ТЭА профилактикаси учун қўлланиладиган препаратлар, хусусан, Вф метаболизмига таъсири бўйича тадқиқотлар маълумотлари баён қилинган.

Диссертациянинг «**Клиник материал ва тадқиқот услубларининг умумий тавсифномаси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материали ва услублари баён этилган, тадқиқотга киритилган БФ мавжуд беморларнинг ва қўлланилган услубларнинг тавсифномаси, шунингдек, олинган натижаларни баҳолаш мақсадида фойдаланилган статистик услублар ёритилган. Тадқиқотга ўзбек миллатига мансуб иккала жинсдаги (52,3% эркак) 38 дан 75 ёшгача (ўртача ёши $60,5 \pm 9,6$) БФнинг персистирловчи ($n=66$) ва доимий ($n=106$) тури бўлган, ҳам клапанли ($n=56$), ҳамда клапан этиологиясига эга бўлмаган ($n=116$) БФ мавжуд 172 нафар бемор киритилди (1-жадвал). Ўзбек миллатига мансублиги бемор билан суҳбат давомида унинг оиласи аъзоларининг олдинги учта авлоднинг ушбу миллатга мансублигини тасдиқлаш йўли билан аниқланди.

Тадқиқотга симптомлари БФ нинг клиник белгиларидан устун бўлган ёндош касалликлари мавжуд, шунингдек, Вф тайинланишига қарши кўрсатмаларга эга беморлар киритилмади.

Барча беморларга асосий касалликнинг базис медикаментоз терапияси Европа кардиологлари уюшмаси (ЕКУ) тавсияларги мувофиқ тайинланди. Асосий касалликни даволаш учун базис терапияга қўшимча қилиб ХМН назорати остида Вф тайинланди. ХТГ 3,0 дан ортиқ бўлган ХМН ҳолларда қайд этилди.

БФ нинг клиник кечиши, ЭКГ, ЭКГХМ, ЭхоКС, ХМН динамикаси ва биокимёвий кўрсаткичлар таҳлил қилинди. ТЭА ва қон кетишлар ривожланиши хавфлари мувофиқ равишда CHA₂DS₂-VASc ва HAS-BLED шкалалари бўйича баҳоланди. TTR кўрсаткичи (Time in therapeutical range – ХМН ни кетма-кет ўлчаш таҳлилига киритилган сондан тавсия қилинган (2-3) диапазондаги ХМН кўрсаткичларининг фоизли нисбати) таҳлил қилинди.

1-жадвал

Беморларнинг клиник тавсифномаси

Белгилар	Умумий гуруҳ
Беморлар сони, n	172 (100%)
Эркаклар, n	90 (52,3%)
Аёллар, n	82 (47,7%)
Ёши, йил	60,5±9,6
Бўйи, м	1,67±0,09
Вазни, кг	83,4±15,5
ТВИ, вазни (кг)/бўйи (м ²)	29,9±5,5
БФ персистик тури (давомийлиги 134±101 кун), n	66 (38.4%)
БФ доимий тури (давомийлиги 1302.5±856.9 кун), n	106 (61.6%)
ЮИК ва/ёки АГ, n	107 (62,2%)
ЮСРК, n	56 (32,6%)
Миокардит, n	5 (2,9%)
ДКМП, n	4 (2,3%)
ТИА/ анамнезда БМҚАЎБ, n	18 (10,5%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	3,80±1,68
HAS-BLED, балл	2,27±1,18

Изох: n –беморлар сони; ТВИ –тана вазни индекси, ЮИК – юрак ишемик касаллиги, АГ- артериал гипертензия, ЮСРК- юрак сурункали ревматик касаллиги, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ТИХ- транзитор ишемик хуруж, БМҚАЎБ – бош мия қон айланишининг ўткир бузилиши.

CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерини генотиплаш полимераз занжирли реакция (ПЦР) услуби ёрдамида молекуляр-генетик таҳлил бажарилди.

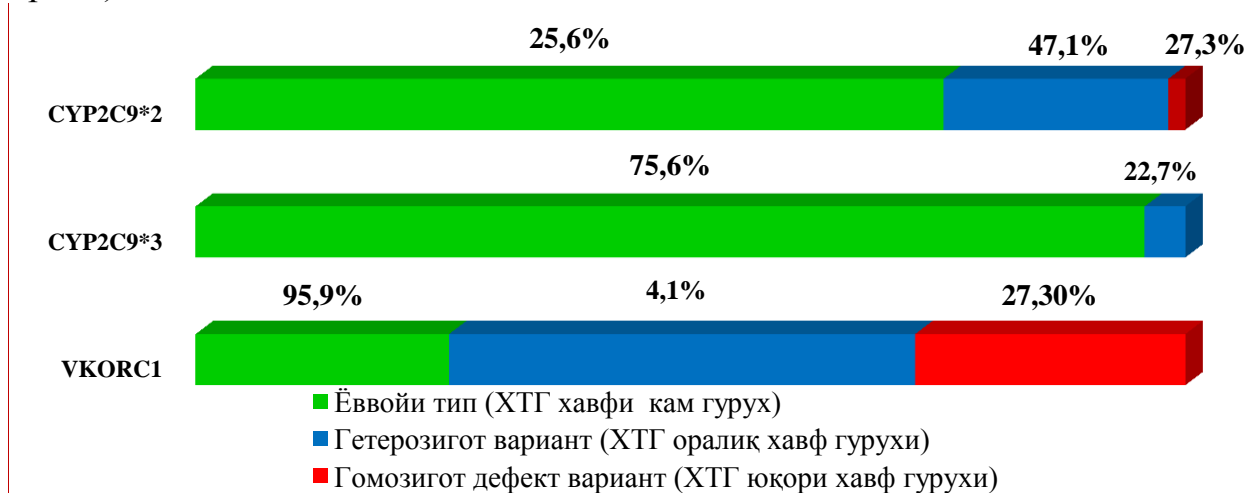
Олинган натижаларнинг статистик ишлови Pentium-IV персонал компютерида маълумотлар таҳлилининг «Microsoft Office Excel 2010» стандарт пакети, «Statistica 10.0» дастури ёрдамида ўтказилди. Натижалар-нинг нормал тақсимланиш қонунига мувофиқлиги баҳоланди. Қуйидагилар аниқланди: танланган ўртача арифметик қиймат \bar{X} ; танланган ўртача квадратик (стандарт) чекланиш – SD. Натижалар $\bar{X} \pm SD$ кўринишида тақдим этилди. Параметрик ва нопараметрик статистика услублари ёрдамида Стью-дент (t), Манн-Уитни мезонлари, χ^2 мезони, ANOVA мезони (p) қийматининг турли даражаларида аниқланди. Статистик ишонччилик даражаси сифатида $p < 0,05$ қабул қилинди.

«Шахсий тадқиқот натижалари» номли 3 боб 8 та кичик бобдан иборат. Диссертациянинг «Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда Вф билан бошланғич терапия дозалашнинг икки режимининг таҳлили» деб номланган биринчи кичик бобида Вф билан бошланғич терапиянинг дозалаш режимлари баён қилинган. Шу мақсадда Вф 2,5 ёки 5,0 мг/сут дозада ХМН назорати остида тайинланди. 32 та бемор 2 та гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни Вф бошланғич 5,0 мг/сут дозада тайинланган 15 та бемор, 2-гуруҳни 2,5 мг/сут дозада препарат тайинланган 17 та шахс ташкил қилди. Гуруҳлар бир-биридан жинси, ёши, CHA₂DS₂-VASc ва HAS-BLED шкалаларининг ўртача қийматлари бўйича ўзаро фарқ қилмадилар.

Умуман олганда олти ойлик кузатув даврида ХТГ ҳолатлари, ЕКУ ва Россия кардиологлари уюшмаси (РКУ) тавсияномаларига мос равишда, 1 чи гуруҳ беморларда 2 чи беморлар гуруҳига нисбатан ишончли равишда кўпроқ учради: мувофиқ равишда 15 (100%) 9 (52,9%) га қарши ($\chi^2=7.069$; $p=0.008$). Бунда таққосланаётган гуруҳлар орасида ХМН даражаси бўйича ишончли фарқлар аниқланмади: мувофиқ равишда биринчи ва иккинчи гуруҳларда $4,01\pm1,01$ қарши $4,25\pm1,20$ ($p>0.05$). Мазкур кузатув даврида иккинчи гуруҳда 3 та (17,6%) ва биринчи гуруҳдаги 3 та (20,0%) беморда кичик қон кетиш эпизодлари қайд этилди (бурун ва/ёки милк қонаши; тери ости гематомаси ва геморроидал қон кетиш). Таъкидлаб ўтиш лозимки, улар махсус тиббий аралашувни талаб этмади ва Вф нинг қўллаб турувчи дозаларини коррекция қилиш йўли билан бартараф этилди. Биринчи гуруҳ беморларида ХТГ эпизодига эришишнинг ўртача вақти иккинчи гуруҳ беморларига нисбатан қисқароқ бўлганлиги аниқланди ($9,24\pm5,92$ vs $27,52\pm28,8$ кун, $p=0,049$). Бунда шуни қайд этиш лозимки, мақсад қилинган ХМН даражасига эришиш вақти таққосланаётган гуруҳларда деярли фарқ қилмади: биринчи ва иккинчи гуруҳларда мувофиқ равишда $29,2\pm10,3$ vs $32,2\pm13,7$ кун ($p>0,05$). Гуруҳлар аро ХМН нинг мақсад қилинган даражаларини (мувофиқ равишда $2,44\pm0,32$ vs $2,28\pm0,30$, $p>0,05$) қўллаб турувчи Вф нинг суткалик дозалари ($3,41\pm0,70$ мг/сут vs $3,13\pm1,23$ мг/сут, $p>0,05$) статистик ишончли даражада фарқланмади. Шу тариқа ўзбек миллатига мансуб шахслар учун 5.0мг бошланғич дозанинг маъқул эмаслиги белгиланди.

«Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда CYP2C9 генининг CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизларининг учраш частотасининг ўзига хослиги» деб номланган иккинчи кичик бобда CYP2C9 гени C430T (Arg 144Cys) гени полиморфизмининг тақсимланиши ўрганилди. Генотиплаш натижалари бўйича CYP2C9 гени C430T полиморфизми бўйича қуйидагича тақсимланиш аниқланди: гомозигота варианты, CYP2C9*1/*1 «ёввойи» типи 130 та (75,6%) беморда, CYP2C9*1/*2 гетерозигота варианты 39 та (22,7%) беморда ва CYP2C9*2/*2 гомозигота варианты эса 3 та (1,7%) беморда аниқланди. Аллелларнинг тақсимланиши нотекис бўлиб: текширилган беморлар орасида *1-аллелнинг ташилиши 86,9% ҳолларда, *2-аллелнинг ташилиши эса 13,1% ҳолларда кузатилди (1 Расм). A1075C (CYP2C9*3) полиморфизмини генотиплашда аниқландики, CYP2C9*1/*1 «ёввойи» гомозигота генотиби 165 та (95,9%) беморда учраган, 7 (4,1%) беморда

CYP2C9*1/*3 генотиби гетерозигота варианты аниқланган. текширилган беморлар танловида CYP2C9 гени A1075C полиморфизми бўйича бирорта ҳолда ҳам CYP2C9*3/*3 гомозигота генотипининг ташилиши қайд қилинмаган. Аллелларнинг тақсимланиши ҳам нотекис эканлиги кузатилди: *1-аллелининг ташилиши 97,96% ҳолларда, *2-аллели ташилиши 2,03% ҳолларда қайд этилди (1 расм).



1-расм. Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерининг тақсимланиши.

Диссертациянинг «Ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери учрашининг частотаси» деб номланган учинчи кичик бобида мазкур полиморфизмнинг ўзбек миллатига мансуб БФ ли беморларда учраш частотаси хусусиятлари ўрганилди. VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерини генотиплаш натижалари бўйича генотипларнинг ўзбек миллатида қуйидагича тақсимланиши маълум бўлди: гомозигота варианты AA генотип 44 та (25,6%) беморда, гетерозигота вариант AG – 81 та (47,1%) беморда кузатилди ва 47 та (27,3%) беморда GG гомозигота генотиби («ёввойи» тип) аниқланди (1-Расм). Аллелларнинг тақсимланишида ҳам шундай нотекислик қайд этилди: *G-аллель ташилиши 49,1% ҳолларда, *A-аллель ташилиши 50,9% ҳолларда кузатилди.

CYP2C9 ва VKORC1 генларининг учала полиморфизми аллеллари нисбатининг Харди-Вайнберг қонунини қониктиришга текширилганда аниқланишича, HWE=1 кўрсаткичи, танлаб текширилган беморларда аллеллар ва генотипларнинг тенг тақсимланишига мувофиқ келади.

Тўртинчи «Варфариннинг самарадор танланган дозасини CYP2C9 генининг CYP2C9*2 полиморфизмлари билан ўзаро боғлиқлиги» деб номланган кичик бобида ўзбек миллатига мансуб узок муддат мавжуд бўлмачалар фибрилляцияси бор беморларда CYP2C9 гени CYP2C9*2 полиморфизмининг варфарин самарадорлигига таъсири ўрганилди. Дастлаб Вф самарадорлигига CYP2C9 гени CYP2C9*2 полиморфизмининг шахсий улушини баҳолаш учун беморларнинг умумий танловидан (n=172) CYP2C9 гени CYP2C9*3 вариантли аллелларни; шунингдек, VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерини ташувчи шахслар истисно қилинди (n=119). Бундан

ташқари ушбу таҳлилдан Вф нинг бошланғич дозаси 5 мг/сут ни ташкил қилган беморлар ($n=15$) ҳам чиқариб ташланди. Генотиплаш натижалари бўйича қолган 38 нафар беморлар иккита гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни фаол метаболизаторлар ҳисобланган ва Вф нинг паст дозаларини талаб қилмайдиган «ёввойи» тип бўйича гомозиготаларга ($CYP2C9*1/*1$) эга 31 та бемор (эркаклар 58,06%) ташкил қилди. 2-гуруҳни $CYP2C9*1/*2$ ($n=6$) ва $CYP2C9*2/*2$ ($n=1$) генотипларга эга 7 та бемор (эркаклар 57,14%) ташкил қилди. ХТГ юқори хавфига эга аллель вариантларнинг кам сонли бўлганлиги туфайли $CYP2C9*1/*2$ ва $CYP2C9*2/*2$ га эга беморлар 2-гуруҳ таркибида бирлаштирилди. Ёш, жинс, ТВИ, асосий ва ёндош касалликлар бўйича гуруҳлараро фарқлар аниқланмади.

6 ойлик кузатув даврида ХМН даражаси ўртача $2,3 \pm 0,4$ қийматини таъминлаб берувчи Вф нинг ўртача қўллаб турувчи дозаси 38 та беморда $3,7 \pm 1,2$ мг/сут ни, ҳафталик доза эса $26,8 \pm 9,3$ мг/хаф ни ташкил қилди (2-жадвал). ХМН нинг мақсад қилинган даражаларини таъминлаб берувчи дозаларни таҳлил қилиш борасида аниқландики, 1-гуруҳ беморларида 2-гуруҳ беморларига нисбатан Вф нинг бироз юқори суткалик ($3,9 \pm 1,2$ мг $3,1 \pm 1,0$ мг га қарши) ва ҳафталик ($27,7 \pm 9,3$ мг $22,7 \pm 8,7$ мг га қарши) дозалари талаб қилинган, бироқ гуруҳлараро фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмаган ($p > 0,05$).

Таққосланаётган гуруҳларда Вф метаболизмига таъсир қилувчи препаратларни ҳисобга олиш учун базис терапиясини таҳлил қилиш борасида аниқландики, 1-гуруҳ беморларига 2-гуруҳга нисбатан базис терапия таркибида амиодарон, статинлар, ностероид яллиғланишга қарши дори воситалар ва юрак гликозидлари бироз кўпроқ тайинланган, бироқ гуруҳлараро фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмаган. Шунга қарамасдан ХТГ ривожланиши ҳоллари ЧГ хавфи юқори бўлган 2-гуруҳ беморларида 1-гуруҳга нисбатан 2 марта кўпроқ учраган: 1-гуруҳда 4 та (57,14%) беморда ва 2-гуруҳда 9 та (29,03%) беморда қайд этилган, бироқ кузатувлар сонининг камлиги туфайли ушбу фарқ статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2=0,950$; $p=0,330$). Аналогик равишда статистик аҳамиятга эга бўлмаган тенденция ХТГ га олиб келган Вф дозаларини солиштирганда ҳам аниқланди: 1-гуруҳда $3,8 \pm 0,9$ мг/сут ва 2-гуруҳда $4,1 \pm 0,6$ мг/сут ($p > 0,05$). Кузатув давомида ҳаётга хавф солувчи катта қон кетишлар эпизодлари қайд этилмади. Кичик қон кетиш эпизодлари эса таққосланаётган гуруҳларда статистик аҳамият касб этувчи фарқларга эга бўлмади: биринчи ва иккинчи гуруҳларда 3 (9,7%) ва 1 (14,3%), мувофиқ равишда ($\chi^2=0,134$; $p=0,747$).

Аллеллар таҳлилида *2-аллелни ташувчиларда *1-аллель ташувчиларига нисбатан ХМН нинг мақсад қилинга даражаларини (мувофиқ равишда $2,3 \pm 0,3$ ва $2,3 \pm 0,4$, $p > 0,05$) таъминловчи Вф нинг ишончли равишда паст қўллаб турувчи дозалари қайд этилди ($3,0 \pm 0,9$ мг/сут $3,8 \pm 1,2$ мг/сут га қарши; $p=0,000$). Шунингдек, *1 ва *2 аллеллар ташувчиларида Вф нинг қўллаб турувчи ҳафталик дозалари бўйича ҳам ишончли фарқлар аниқланди: мувофиқ равишда $27,4 \pm 9,2$ мг/хаф ва $21,7 \pm 8,5$ мг/хаф. Га қарши ($p=0,000$).

ХТГ ривожланиш ҳоллари частотаси, ХТГ юзага келтирадиган Вф дозаси, ҳамда ХТГ ҳолатларида ХМН ўртача қиймати бўйича *1 ва *2 аллел ташувчи гуруҳларда фарқ ўзаро статистик аҳамиятга эга бўлмади. Шунга қарамай, қон

кетишлар ривожланишини таҳлил қилишда фарқлар юқори ишончлилик даражасига етди: *1 ва *2 аллеллар ташувчиларида мувофиқ равишда 7 (2,34%) ва 2 (4,44) ($\chi^2=16,49$; $p=0.000$).

«Варфариннинг самарадор танланган дозасини VKORC1 генинг G(-1639)A полиморф маркери ташилиши билан ўзаро боғлиқлиги тахлили» деб ном олган бешинчи кичик бобда VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери ташилишининг Вф нинг терапевтик дозаларига таъсири ўрганилди. VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери ташилишининг Вф самарадорлигига таъсирига шахсий улушини баҳолаш учун беморлар умумий танловидан мустақил гипокоагуляцион таъсирга эга CYP2C9 гени *2/*3 вариантли аллелларни ташувчи шахслар, шунингдек, бошланғич 5 мг/сут дозада Вф қабул қилган беморлар чиқариб ташланди. Генетик тадқиқот маълумотларига кўра аниқландики, «ёввойи» тип GG генотиби 31 та (27,43%) беморда мавжуд бўлган, AG ва AA генотиплари эса мувофиқ равишда 51 та (45,13%) ва 31 та (27,43%) беморда аниқланган. VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери GG, AG ва AA генотипларини ташувчи шахслар учун Вф нинг қўллаб турувчи дозаларининг қиёсий тахлилида ишончли фарқлар аниқланди (2-Жадвал). Вф нинг қўллаб турувчи дозалари мувофиқ равишда $3,63\pm 1,07$, $3,25\pm 1,37$ ва $2,65\pm 1,17$ мг/сут ни ташкил қилди ($H=10,988$; $p=0,0041$; $\chi^2 = 8,042$; $p=0,017$). Аналогик равишда таққосланаётган гуруҳлар орасида Вф нинг хафталик қўллаб турувчи дозалари муносабатида ҳам ишончли фарқлар аниқланди. 1, 2 ва 3-гуруҳ беморларида ХМН нинг мақсад қилинган мувофиқ равишда $2,28\pm 0,33$, $2,23\pm 0,28$ и $2,34\pm 0,31$ ($H=2,304$; $p=0,5118$; $\chi^2 = 2,481$; $p=0,289$) даражаларини таъминлаб берувчи хафталик қўллаб турувчи доза GG генотиби ташувчиларида $26,0\pm 8,30$ мг/хаф дан, AG генотиби ташувчиларида $22,7\pm 9,6$ мг/хаф дан ва AA генотипли беморлада $18,6\pm 8,2$ мг/хаф дан иборат бўлди ($H=11,569$; $p=0,0031$; $\chi^2 = 8,042$; $p=0,017$).

TTR (time in therapeutic range) кўрсаткичи даражасини таҳлил қилишда аниқландики, VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери GG генотипини ташувчи беморларда AG ва AA генотипларини ташувчиларга ($43,6\pm 25,8\%$ ва $48,5\pm 18,3\%$) нисбатан юқорироқ қийматлар ($59,3\pm 28,2\%$) қайд этилди, бироқ, ушбу фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($H=5,498$; $p=0,064$; $\chi^2 = 5,010$; $p=0,081$). VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери AA генотипини ташувчиларда AG гетерозигота генотипини ва GG гомозигота генотипини ташувчиларга нисбатан ХТГ эпизодлари статистик ишончли даражада кўпроқ қайд этилди мувофиқ равишда 70,9% 47,1% ва 38,7%га қарши ($H=7,074$; $p=0,029$; $\chi^2 = 6,807$; $p=0,033$). ХТГ ривожланиши вақтидаги ХМН нинг ўртача қийматлари GG, AG ва AA генотипли беморларда ишончли фарқларга эга бўлмади ва мувофиқ равишда $3,81\pm 0,76$, $4,10\pm 1,20$ ва $3,91\pm 0,62$ ни ташкил қилди ($H=0,241$; $p=0,886$; $\chi^2=0,144$; $p=0,930$). Шуниси қизиқки, учта солиштирилаётган гуруҳда (GG, AG, AA ташувчиларида) Вф нинг дозалари статистик жиҳатдан таққослама бўлиб, мувофиқ равишда $3,79\pm 0,93$ мг, $3,36\pm 0,94$ мг ва $3,18\pm 1,0$ мг ни ташкил қилди ($H=4,320$; $p=0,115$; $\chi^2 = 3,757$; $p=0,152$).

Бундан ташқари GG ёввойи генотип ташувчи шахслар, AG ва AA генотип ташувчи беморлар умумлаштирилган гуруҳи билан солиштирилган ҳолда таҳлил

қилинди. Вф нинг хафталик ва суткалик қўллаб турувчи дозаларидаги GG ёввойи генотип ташувчи шахсларни (n=31) AG ва AA генотип ташувчи беморлар умумлаштирилган гуруҳи (n=82) билан солиштириш таҳлилида аниқландики, биринчи гуруҳ беморларига иккинчи гуруҳга нисбатан ХМН нинг мақсад қилинган даражаларини ($2,28 \pm 0,33$ ни $2,27 \pm 0,30$ га қарши) ($p > 0,05$) таъминловчи Вф нинг ишончли равишда юқори суткалик ($3,63 \pm 1,07$ мг/сут $3,02 \pm 1,32$ мг/сут га қарши) ва хафталик дозалари ($26,0 \pm 8,30$ мг/хав $21,13 \pm 9,26$ мг/хав га қарши) талаб этилган. Шунингдек, таққосланаётга гуруҳлар ўртасида гипокоагуляциянинг терапевтик вақти (TTR) даражасида ишончли фарқ аниқланди. AA ва AG генотипларини ташувчи шахсларда гипокоагуляциянинг терапевтик вақти даражаси ($45,4 \pm 23,2\%$) GG ёввойи генотип ташувчи шахсларга ($59,3 \pm 28,2\%$) нисбатан ишончли даражада паст эканлиги қайд этилди ($p = 0,019$). GG генотипини AG ва AA генотипларининг умумлаштирилган гуруҳи билан қиёсий таҳлил қилинганида аниқландики, биринчи гуруҳда ХТГ эпизодлари солиштирилаётган гуруҳга нисбатан бироз камроқ учраган, бироқ фарқлар статистик характерга эга бўлмади ($p > 0,05$). Бунда гуруҳлар ХТГ коагуляция чақирган Вф дозаси бўйича ишончли фарқларга эга бўлди: GG генотипли беморларда $3,79 \pm 0,93$ мг/сут га қарши AG ва AA генотипли беморларда $3,28 \pm 0,96$ мг/сут ($p = 0,012$). ХТГ ривожланган вақтда ХМН нинг ўртача қиймати AG ва AA генотипли беморларда ($4,01 \pm 0,96$) GG генотипли беморларга ($3,81 \pm 0,76$ ЕД) нисбатан бироз юқори бўлган ($p > 0,05$).

VKORC1 гени G(-1639)A полиморфизми генотипларини таҳлиладан ташқари бизнинг томонимиздан Вф билан антикоагуляцион терапия (АКТ) кўрсаткичлари асосида аллеллар таҳлили ўтказилди. Аллелларни таҳлил қилганда *А-аллелини ташувчиларда *G-аллели ташувчиларига нисбатан ХМН нинг мақсад қилинган даражаларини (мувофиқ равишда $2,26 \pm 0,30$ ва $2,29 \pm 0,31$, $p > 0,05$) таъминловчи Вф қўллаб турувчи дозаларининг ишончли даражада паст қийматлари қайд этилди ($2,99 \pm 1,22$ мг/сут $3,39 \pm 1,30$ мг/сут га қарши; $p = 0,018$). Шунингдек, Вф нинг хафталик қўллаб турувчи дозалари бўйича ишончли фарқлар аниқланди: G- ва А – аллелли шахсларда мувофиқ равишда $20,91 \pm 8,59$ мг/хаф ва $24,03 \pm 9,56$ мг/хаф ($p = 0,011$). ХТГ ривожланиш ҳоллари иккала гуруҳда ҳам бир хилда: мувофиқ равишда $51,32\%$ ва $51,32\%$ ҳолларда қайд қилинди, натижалар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2 = 0,018$; $p = 0,894$). ХТГ чақирган Вф дозаси *G – аллелда бироз пастроқ бўлди: $3,35 \pm 0,94$ мг/сут $3,41 \pm 1,0$ мг/сут га қарши, бироқ фарқлар статистик аҳамият касб этмади ($p > 0,05$). ХТГ ривожланган вақтда ХМН нинг ўртача қийматлари *G и *А-аллеллар ташувчиларида мувофиқ равишда $3,91 \pm 1,30$ ва $4,02 \pm 0,91$ ни ташкил қилди ($p > 0,05$).

VKORC1 полиморфизми ва Вф билан антикоагулянт терапия фонида ХТГ ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликнинг таъсирини ўрганишга 157 нафар ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморлар киритилди. АКТ га Вф нинг бошланғич дозаси таъсирини истисно қилиш мақсадида бошланғич доза 5 мг/сут ни ташкил қилган 15 та бемор умумий танловдан чиқариб юборилди. Беморлар иккита гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни ХТГ эпизодлари ривожланмаган беморлар (n=81), 2-гуруҳни АКТ фонида 6 ой давомида ХТГ ривожланган беморлар (n=76) ташкил қилди.

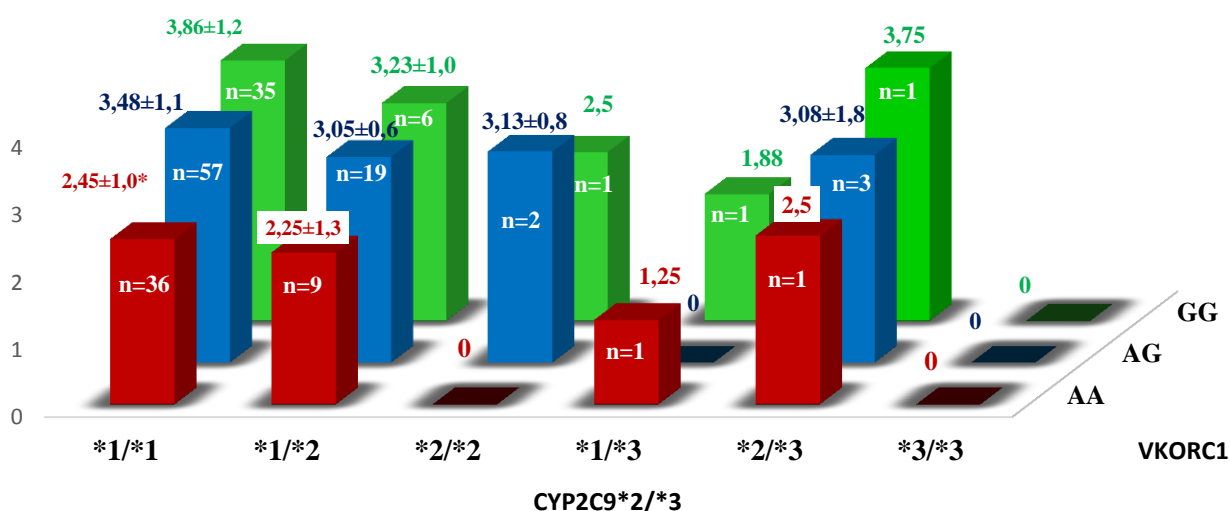
VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери ташилишининг варфариннинг терапевтик дозаларига таъсири

		Умумий группа (n=113)	GG (n=31)	AG (n=51)	AA (n=31)	Kruskal-Wallis ANOVA		Median test	
						H	-p-	χ^2	-p-
Вф қўллаб турувчи дозаси	суткалик мг/сут	3,19±1,28	3,63±1,07	3,25±1,37	2,65±1,17	10,988	0,0041	8,042	0,017
	хафталик мг/хаф	22,48±9,23	26,0±8,30	22,72±9,61	18,59±8,17	11,569	0,0031	8,042	0,017
ХМН		2,27±0,31	2,28±0,33	2,23±0,28	2,34±0,31	2,3040	0,5118	2,481	0,289
TTR, %		50,04±25,7	59,3±28,2	43,6±25,8	48,5±18,3	5,498	0,064	5,010	0,081
ХТГ, n (%)		58 (51,3%)	12 (38,7%)	24 (47,1%)	22 (70,9%)	7,074	0,0291	6,807	0,033
ХТГ ҳолатини юзага келтирган Вф дозаси, мг/сут		3,38±0,9	3,79±0,93	3,36±0,94	3,18±1,00	4,320	0,1153	3,757	0,1528
ХТГ ҳолатида ХМН миқдори		3,97±0,92	3,81±0,76	4,10±1,20	3,91±0,62	0,241	0,886	0,144	0,930

Умуман олганда гуруҳлар орасида ёш бўйича ($p=0,271$), жинс ($p=0,810$), вазн ($p=0,403$), бўй ($p=0,637$), ТВИ ($p=0,460$), CYP2C9 гени CYP2C9*2 ($p=0,264$), CYP2C9*3 полиморфизмлар тарқалиши ($p=0,286$), асосий ва ёндош касалликлар, Вф метаболизмини кучайтирувчи препаратлар киритилган базис терапия бўйича фарқлар аниқланмади. VKORC1 гени -G1639A полиморфизми полиморф маркери аллеллари учраши частотаси бўйича фарқлар қайд қилинди. VKORC1 гени полиморфизми бўлган беморларда нисбий хавф (НХ) ни баҳолаш учун аллеллар учун мультипликатив модель ва генотиплар учун аддитив модель тузилди. Аниқландики, 2-гуруҳ беморларида солиштириш гуруҳига нисбатан А-аллель ишончли равишда кўпроқ учраган (59,9% 40,1% га қарши; $\chi^2=10,04$; $p=0,002$). VKORC1 гени полиморфизмлари бор беморларда ХТГ ривожланиши НХ ни таҳлил қилишда аниқландики, VKORC1 гени А-аллели ташилиши ($OR = 2.06$; 95% CI 1.31-3.23) G-аллелини ташувчиларига ($OR = 0.48$; 95% CI 0.31-0.76) нисбатан ХТГ нинг ишончли ривожланиши билан боғлиқ бўлган ($\chi^2=10,04$; $p=0,002$). АА-генотипини ташувчиларида ХТГ ривожланиши НХ ишончли юқори бўлиб ($\chi^2=9,62$; $p=0,002$), 3,75 ни (95% CI= 1,74-8,07) ташкил қилди, шу билан бир вақтда АG ва GG-генотиплари ташилиши ХТГ ривожланиши НХ нинг анча пасайиши билан шартланди ва мувофиқ равишда 0,58 (95% CI=0,31-1,09) ва 0,55 (95% CI=0,26-1,15) ни ташкил қилди. Ушбу аллеллар нисбатининг Харди-Вайнберг қонунини қониқтиришга текширилганда аниқландики, $HWE=1$ кўрсаткичи, текширилган беморлар танловида аллеллар ва генотипларнинг тенг тақсимланишига мувофиқ келди. 2-гуруҳ беморларида 1-гуруҳга нисбатан ХМН нинг мақсад қилинган қийматларини (мувофиқ равишда $2,29\pm0,29$ $2,24\pm0,37$ га қарши, $p>0,05$) таъминловчи Вф нинг статистик ишончли қўллаб турувчи суткалик (мувофиқ равишда $2,56\pm0,92$ мг/сут $3,72\pm1,22$ мг/сут га қарши, $p=0,000$) ва ҳафталик ($26,38\pm8,84$ мг/хаф $17,83\pm6,46$ мг/хаф га қарши, $p=0,000$) аҳамияти паст даражада қўллаб турувчи дозалари бўйича ишончли фарқлар аниқланди.

«CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари, шунингдек, VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерининг аллель вариантларини ташилиши билан варфарин қўлланилиш фонида юзага келган ХТГ нинг ўзаро боғлиқлиги таҳлили» деб номланган олтинчи кичик бобда CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмларининг, шунингдек, VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерининг турли бирикмадаги комбинациядаги генотиплари ташилиши ва Вф нинг қўллаб турувчи суткалик дозалари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилди. Таҳлил кўрсатдики, Вф нинг энг катта қўллаб турувчи суткалик дозаси ($3,86\pm1,21$ мг/сут) фақат CYP2C9*2/*3 полиморфизми *1/*1 «ёввойи» генотиплари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери GG-генотипи ташувчи беморлар гуруҳига ($n=35$) талаб этилди. Шу билан бир вақтда CYP2C9*2/*3 полиморфизми *1/*1 генотипларининг VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери нуқсонли АА-генотипи билан бирга ташилиши мавжуд беморларда ($n=36$) Вф нинг қўллаб турувчи суткалик дозаси ишончли равишда 1.5 баробар паст бўлиб, $2,45\pm1,00$ мг/сут ни ташкил қилди ($p=0,000$). CYP2C9*2/*3 полиморфизми *1/*1 «ёввойи» генотипнинг VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери АG-генотипи (гетерозиготали нуқсонли) билан

бирга ташувчи шахслар гуруҳи оралиқ ҳолатга эга бўлиб, уларда Вф нинг суткалик қўллаб турувчи дозаси $3,48 \pm 1,10$ мг/сут ни ташкил қилди. Статистик таҳлил таққосланаётган CYP2C9*2/*3 полиморфизми *1/*1 генотипини ташувчи ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери GG, AG, AA- генотипларини ташувчи беморлар гуруҳлари ўртасида Вф нинг қўллаб турувчи дозалари орасида ишончли фарқларни кўрсатди ($p=0,000$). Худди шунга мос қонуният VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери GG, AG, AA генотипларининг CYP2C9 гени CYP2C9*2 полиморфизми *1/*2 –генотипи ташилиши билан бирга қўшилишида ҳам қайд қилинди.



2-расм. CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерининг турли бирикмадаги ташувчанлигида Вф нинг қўллаб турувчи дозалари билан ўзаро боғлиқлиги таҳлили (n=172)

Биз танлаган беморлар гуруҳида CYP2C9*3 полиморфизми *3/*3 генотипларининг VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери генотиплари билан бирга қўшилиб келиши аниқланмади. CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари *2/*2, *1/*3, *2/*3 каби генотипларнинг учраши фақат бир неча якка ҳолларда учради, бироқ шунга қарамай, CYP2C9 ва VKORC1 генлари полиморфизмлар генотиплари ташилишининг ВФ қўллаб турувчи суткалик дозалари билан ўзаро боғлиқлиги тенденцияси мавжудлиги тўғрисида тахмин қилишимиз мумкин. Афсуски, *2/*3 генотиплари учраши кам бўлганлиги (n=5) сабабли CYP2C9 ва VKORC1 генлари полиморфизмлар генотиплари ташилишининг ВФ қўллаб турувчи суткалик дозалари билан аҳамиятга эга ўзаро боғлиқлигини аниқлашга имкон бўлмади.

CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизми ва VKORC1 гени VKORC1 G(-1639)A полиморф маркери аллеллари ташилишининг ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда Вф нинг суткалик қўллаб турувчи дозаси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни таҳлил қилганда аниқландики, Вф нинг энг катта қўллаб турувчи суткалик дозаси ($3,5 \pm 1,2$ мг/сут ва $3,5 \pm 1,1$ мг/сут) CYP2C9 гени CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизмлари *1-аллелининг VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери G-аллели билан биргаликда ташилишига эга

беморлар гуруҳига талаб этилди. Шу билан бир қаторда CYP2C9 гени CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизмлари *1-аллелини VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери А-аллели билан биргаликда ташувчи беморларда Вф нинг қўллаб турувчи суткалик дозалари ишончли даражада паст бўлиб, $3,0 \pm 1,2$ мг/сут ($p=0,000$) ва $3,0 \pm 1,1$ ($p=0,000$) ни ташкил қилди.

Шунга мос қонуният CYP2C9 гени CYP2C9*2 ва CYP2C9*3 полиморфизмлари *2 ва *3-аллелларини ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери аллеларини ташувчи шахсларда ҳам сақланиб қолди. CYP2C9*2 полиморфизми *2-аллелини VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери А-аллели билан биргаликда ташувчи беморлар гуруҳида Вф нинг суткалик дозаси CYP2C9*2 полиморфизми *2-аллелини VKORC1 гени G(-1639)A маркери G-аллели билан биргаликда ташувчилар солиштириш гуруҳидагига нисбатан пастроқ эканлиги қайд этилди (мувофиқ равишда $2,8 \pm 1,0$ мг/сут $3,1 \pm 0,8$ мг/сут га қарши), бироқ фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади ($p>0,05$). Шунга ўхшаш натижалар CYP2C9*3 полиморфизми *3-аллелининг VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери аллелари билан биргаликда ташилишида кузатилди. CYP2C9*3 полиморфизми *3-аллелини VKORC1 гени G(-1639) полиморф маркери А-аллели билан биргаликда ташувчи шахслар гуруҳида Вф нинг суткалик дозаси VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери G-аллелини CYP2C9*3 полиморфизми *3-аллели билан бирга ташувчиларга нисбатан шунингдек пастроқ бўлган ($3,0 \pm 1,1$ мг/сут $3,5 \pm 1,1$ мг/сут га қарши), бу ерда ҳам фарқлар статистик тавсифга эга бўлмаган ($p>0,05$). Мазкур тенденция ушбу аллеллар иштирок этган турли комбинацияларда кузатилади.

Шундан сўнг бизнинг томонимиздан CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери аллелари ташилишининг Вф билан антикоагулянт терапия фонида ХТГ эпизодлари ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд 157 нафар беморда ўрганилди (3-жадвал). Бунинг учун беморларнинг умумий танловидан ($n=172$) Вф нинг бошланғич дозаси 5 мг/сут ни ташкил қилган беморлар ($n=15$) чиқариб ташланди. Турли генотиплар ташилишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ХТГ ҳоллари ривожланишининг энг кам частотаси (29%) VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери GG «ёввойи» генотипларининг CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 *1/*1 полиморфизмлари билан биргаликда ташилиши бўлган беморлар гуруҳида учраган, бунда ХТГ ни чақирган Вф дозаси $3,8 \pm 0,9$ мг/сут ни ташкил қилди. CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари *1/*1-генотипини VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери AA-генотипи билан бирга ташувчи шахсларда ХТГ эпизодлари 74% ҳолларда кузатилди ($p<0,05$), шунингдек, ХТГ эпизодларини чақирган Вф нинг ишончли даражадаги паст дозаси ($2,9 \pm 0,9$ мг/сут) аниқланди ($p<0,05$). CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари *1/*1-генотипини ташувчилар ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери AG-генотипли беморлар ($n=52$) оралик ҳолатни эгалладилар, уларда ХТГ эпизодлари тезланиши 42% ҳолларда кузатилди, Вф дозаси эса $3,8 \pm 1,4$ мг/сут ни ташкил қилди.

Генотиплар ташилишининг Вф суткалик қўллаб турувчи дозаси билан ўзаро боғлиқлик таҳлили каби генотиплар ташилишининг ХТГ эпизодлари

ривожланиши билан ўзаро боғлиқликни таҳлил қилганда аниқландики, CYP2C9*2/*3 полиморфизмлар *2/*2, *1/*3, *2/*3 генотиплари бир неча ҳолдагина учрашига қарамай, CYP2C9 ва VKORC1 генлари ташилиши ва ХТГ эпизодлари ривожланиши ўртасида боғлиқлик тенденцияси мавжудлигини эътироф этиш мумкин.

3-жадвал

Варфарин (мг/сут) билан даволаш фонида CYP2C9 генининг CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)А полиморф маркери генотипларининг ташилиши билан ХТГ юзага келишининг ўзаро боғлиқлиги таҳлили (n=157).

Полиморфизм		CYP2C9*2/*3					
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*2/*3	*3/*3
VKORC1	GG (n=40)	3,8±0,9 мг/сут (n=31) ХТГ=29%	4,2±0,7 мг/сут (n=6) ХТГ=50%	3,75 мг/сут (n=1) ХТГ=100%	1,88 мг/сут (n=1) ХТГ=0	3,75 мг/сут (n=1) ХТГ=0	-
	AG (n=75)	3,8±1,4 мг/сут (n=52) ХТГ=42%	3,9±0,9 мг/сут (n=18) ХТГ=38%	3,13±0,88 мг/сут (n=2) ХТГ=0	-	3,75±1,88 мг/сут (n=3) ХТГ=33%	-
	AA (n=42)	2,9±0,9 мг/сут (n=31) ХТГ=74%	2,8±0,6 мг/сут (n=9) ХТГ=89%	-	3,75 мг/сут (n=1) ХТГ=100%	1,875 мг/сут (n=1) ХТГ=100%	-

CYP2C9 гени CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени VKORC1 G(-1639)А полиморф маркерининг аниқ бир аллеллари ташилиши ва Вф билан терапия фонида беморларда ХТГ ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни таҳлил қилишда аниқландики (4-жадвал), CYP2C9 гени CYP2C9*2 полиморфизми *1-аллелининг VKORC1 гени G(-1639)А полиморф маркери G-аллели билан биргаликда ташилишида CYP2C9 гени G(-1639)А полиморфизми *1-аллелини VKORC1 гени G(-1639)А полиморф маркери А-аллели билан бирга ташувчиларга нисбатан ХТГ ҳоллари ривожланишининг энг кам тезланиши қайд этилди (37,24% 54,77% га қарши; $\chi^2=11,516$; $p=0,000$). Шунингдек, ушбу гуруҳларни Вф нинг ўртача суткалик дозалари бўйича таққослаганда қуйидагилар аниқланди: CYP2C9 гени CYP2C9*2 полиморфизми *1-аллелини VKORC1 гени G(-1639)А полиморф маркери А-аллели билан бирга ташувчи беморлар гуруҳига солиштириш гуруҳига нисбатан Вф нинг пастроқ ўртача суткалик дозалари талаб этилди (3,4±1,2мг/сут 3,8±1,2мг/сут га қарши, $p=0,001$). CYP2C9*2 полиморфизми *2-аллелини VKORC1 полиморф маркери G-аллели билан биргаликда ташувчи беморларни CYP2C9*2 полиморфизми *2-аллелини VKORC1 полиморф маркери А-аллели билан бирга ташувчи шахслар гуруҳи билан таққослаганда аниқландики, иккинчи гуруҳ беморларига ХТГ эпизодлари ривожланиши учун Вф нинг ишончли равишда пастроқ ўртача суткалик дозалари талаб қилинди (3,3±0,9мг/сут 3,9±0,7мг/сут га қарши; $p=0,003$). ХТГ эпизодлари ривожланиши частотасидаги фарқлар

таққосланаётган гуруҳларда статистик жиҳатдан фарқланмади: 48,6% ни 38,2% га қарши ($p>0,05$).

4-жадвал

Варфарин (мг/сут) билан даволаш фонида CYP2C9 генининг CYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркерини аллелларини ташилиши билан ХТГ юзага келишини ўзаро боғлиқлиги таҳлили (n=157)

Полиморфизм		CYP2C9*2		CYP2C9*3	
		*1	*2	*1	*3
VKORC1	G	3,8±1,2мг/сут 73 (37,2%) (n=196)	3,9±0,7мг/сут 13 (38,2%) (n=34)	3,8±1,1мг/сут 83 (37,9%) (n=219)	3,75мг/сут 1 (20%) (n=5)
	A	3,4±1,2мг/сут * 109 (54,8%)** (n=199)	3,3±0,9мг/сут* 17 (48,6%) (n=35)	3,4±1,1мг/сут* 123 (54,7%)** (n=225)	2,8±1,3мг/сут 2 (50%) (n=4)
		* p= 0,001	* p=0,003	* p= 0,000	
		** $\chi^2=11\ 516$; p=0,000		** $\chi^2=11\ 880$; p=0,000	

Шунга мос тенденция CYP2C9 гени CYP2C9*3 полиморфизми 1-аллелини ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери G-аллелини ташувчи беморлар билан CYP2C9 гени CYP2C9*3 полиморфизми 1-аллелини ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери A-аллелини ташувчи беморлар гуруҳи билан таққослаганда ҳам сақланиб қолди. Биринчи гуруҳ беморларига ХТГ эпизодлари ривожланиши учун Вф нинг энг катта дозаси (3,8±1,1мг/сут 3,4±1,1мг/сут га қарши; $p=0,000$) талаб этилди, ХТГ эпизодлари ривожланиши частотаси эса солиштириш гуруҳига нисбатан ишончли равишда паст бўлди (37,9% ни 54,66% га қарши; $\chi^2=11\ 880$; $p=0,000$). CYP2C9 гени CYP2C9*3 полиморфизми *3-аллелини ва VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери A ва G аллелларини ташувчи беморлар гуруҳларини қиёсий таҳлилида ХТГ эпизодларини чақирган Вф ўртача суткалик дозаларида ва ХТГ ривожланиши тезланишида ишончли фарқлар қайд этилмади.

ЕКУ сўнгги тавсияларига мувофиқ Вф нинг профилактик самарадорлиги фақат ХМН нинг даражасини баҳоланибгини қолмасдан, балки TTR (Time in therapeutic range) кўрсаткичини ҳам баҳолаши лозимдир. Ушбу индикаторда тавсия этилган диапазонда (2-3) таҳлилга киритилган ХМН текширувлар сонининг кўрсаткичларининг фоиз нисбатларини акс эттиради. 5 жадвалда акс этирилганидек, TTR нинг энг юқори даражаси (60%) гомозиготали ёввойи генотипларнинг комбинацияси бўлган беморларда мавжуд. Қизиқарли томони шундаки, ушбу гуруҳнинг 40% да TTR кўрсаткичи 70% ва ундан юқори бўлиб, ушбу гуруҳда ТЭА максимал даражада химояланиши мумкинлигини кўрсатилди. CYP2C9 ва VKORC1 генларининг полиморфизм генотипларининг бошқа таҳлил қилинган бирикмаларига эга беморларнинг гуруҳларида TTR индекси 20% дан ошмаганини кўриш мумкин. Бу АКТ нинг йўқлиги билан таққослаган, Вф нинг ТЭА олдини олишнинг жуда паст даражасини кўрсатади.

Шуни яна бир бор таъкидлашни истаймизки, таҳлил қилинган генотипларнинг маълум комбинатциясини ташувчиси бўлган беморлар гуруҳлари сони оз бўлиб, бу бизнинг натижаларимизнинг статистик аҳамиятини чеклайди.

5-жадвал

СYP2C9 генининг СYP2C9*2/*3 полиморфизмлари ва VKORC1 генининг G(-1639)A полиморф маркерининг TTR кўрсаткичи билан ўзаро боғлиқлиги таҳлили

Полимор-физм		СYP2C9*2/*3				
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*2/*3
VKORC1	GG	TTRcp= 60,08±27,65 <50%=6(17,14%) 50-69%= 15(42,85%) ≥70%=14 (40%) (n=35)	TTRcp= 29,44±17,44 <50%=5 (83,33%) 50-69%=1(16,66%) ≥70%=0 (n=6)	TTRcp= 33,33 <50%=1 (100%) 50-69%= 0 ≥70%= 0 (n=1)	TTRcp= 50 <50%= 0 50-69%= 1 (100%) ≥70%= 0 (n=1)	TTRcp= 80 <50%= 0 50-69%= 0 ≥70%=1 (100%) (n=1)
	AG	TTRcp= 43,06±28,33* <50%=31 (54,38%) 50-69%=16 (28,07%) ≥70%=10 (17,5%)* (n=57)	TTRcp= 41,25±29,93 <50%=10 (52,63%) 50-69%=7(36,84%) ≥70%=2 (10,52%) (n=19)	TTRcp= 36,11±19,64 <50%=1 (50%) 50-69%=1 (50%) ≥70%=0 (n=2)	-	TTRcp= 22,86±27,65 <50%=3 (100%) 50-69%= 0 ≥70%= 0 (n=3)
	AA	TTRcp= 43,18±19,48** <50%=23 (63,88%) 50-69%=10 (27,7%) ≥70%=2 (8,33%)** (n=36)	TTRcp= 47,20±13,99 <50%=5 (55,55%) 50-69%=3 (33,33%) ≥70%=1 (11,11%) (n=9)	-	TTRcp= 20,0 <50%= 1 (100%) 50-69%= 0 ≥70%= 0 (n=1)	TTRcp= 50,0 <50%= 0 50-69%=1 (100%) ≥70%= 0 (n=1)

Текширувга киритилган 172 беморларни бир йиллик кузатиш даврида ўлим ҳолатлари 4 (2,3%) ҳолларда учради. Бунда, улардан 1 (25%) нафар беморда ўлим ишемик турдаги БМҚАЎБ сабабли юзага келган, 2 (50%) ҳолатда ўлим сабабчиси бўлиб тўсатдан ўлим ҳисобланди ва 1 (25%) беморда ўлим сабаби, тадқиқотга киритилгандан сўнг онкологик касалликдан келиб чиққан. Умумий гуруҳдаги 3 (1,7%) нафар беморда ТИХ/БМҚАЎБ каби ТЭА асоратлар юзага келди. СYP2C9 ва VKORC1 генларининг полиморфизм генотипларини ташувчанлиги билан ўлим ва ТЭА каби қаттиқ сўнгги нуқталарга боғлиқлиги таҳлили, сўнгги нуқталар кам учраганлиги туфайли гуруҳлараро ишонарли даражада фарқланмади. 172 та беморнинг таҳлил қилинганда СYP2C9 ва VKORC1 генлар полиморфизмларининг генотиплари комбинатцияларининг тенг бўлмаган ҳолда тақсимланиши кузатилди. Масалан, 18 та комбинатциядан 5 таси мутлақо учрамади, 7 тасида эса фақатгина 1-дан 3 гача бўлган беморларда бўлиб, ушбу ҳолат статистик таҳлилни сезиларли даражада мураккаблаштиради. Қолган 162 нафар бемор, таҳлил қилинган полиморфизмларнинг турли хил комбинатцияларининг 6 хилини ифодалаган.

Ушбу 6 гуруҳдаги ХТГ ҳолатларининг ривожланиш частотасини таҳлил қилиш СYP2C9 ва VKORC1 генлар СYP2C9*2/*3 ва G(-1639)A

полиморфизмлари генларининг вариант шакллари ортиши билан ХТГ нинг учраши кўпайиши боғлиқлигини кузатиш мумкин. Масалан, CYP2C9 ва VKORC1 генларининг вариант аллеллари ташувчиси бўлмаганларда (*1/*1 ва G G, n=35), ХТГ коэффиценти 34,3% ни ташкил этди. Гетерозиготли AG генотипининг (n=57) пайдо бўлиши, *1/*1 гуруҳида ХТГ частотасини 54,3% гача оширганини кузатиш мумкин. CYP2C9*2/*3 полиморфизмининг ёввойи генотиби *1/*1 билан VKORC1 генининг G(-1639)A полиморф маркерини гомозигот AA генотиби билан биргаликда учраши ХТГ коэффиценти 77,7% оширганлигини кўриш мумкин, бу эса биринчи гуруҳдаги мос келадиган кўрсаткичдан 2 маротаба юқоридир ($p < 0,05$). ХТГ максимал кўрсаткичи 88,9% учраши, CYP2C9*2 полиморфизми нуқсонли гетерозигот генотиби *1/*2 ва VKORC1 генининг G(-1639)A полиморф маркерининг гомозигот AA генотиби бўлган беморларда кузатилган.

Шуни таъкидлаш керакки, ХТГ эпизодлари бўлган 91 бемордан 31(34%) нафарида кичик қон кетиши ҳолатлари кузатилган. Таъкидлаш муҳимки, ХТГ ривожланиш частотаси ва гетерозигот ва айниқса гомозигот полиморфизмлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик кичик қонашларга нисбатан адолатли бўлиб чиқди. Шундай қилиб, гомозиготли ёввойи турдаги полиморфизм *1/*1 ва GG билан биргаликда ташувчиси бўлган шахсларнинг ҳар тўққизинчи (11%) беморида кичик қон кетиш ҳолатлари кузатилган бўлса, гетерозигот CYP2C9*2 ва VKORC1 учун гомозиготали (n=9) шахсларда эса қон кетиши ҳар учинчисида (33,3%), яъни 3 маротаба кўп учраганини айтиш мумкин.

«Ўзбек миллатига мансуб ВФ доимий тури мавжуд беморларда варфариннинг дозаларини ҳисоблаб чиқувчи алгоритмларнинг амалий аҳамиятининг таҳлили» деб номланган еттинчи кичик бобда Вф нинг қўллаб турувчи дозасини ҳисоблаб чиқиш бўйича таклиф қилинган турли формулаларни ўрганиш асосида (Sconce EA 2005, Hilman M 2005, Takahashi H 2006, Gadge 2006) формуладан фойдаланиб ва ушбу формулани ўзбек миллатига мансуб беморларда CYP2C9*2/*3 ва VKORC1 G(-1639) A полиморфизмлар генетик таҳлили натижасида олинган кўрсаткичлар ва коэффицентлар билан модификация қилган ҳолда биз томондан «Бўлмачалар фибрилляцияси мавжуд беморларда ТЭА профилактикасида Вф нинг кунлик дозасини аниқлаш» шахсий дастурий маҳсулот тузилди, унга асосланган ҳолда Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлигидан № DGU 04826 сонли гувоҳнома олинди (3 расм). Бизнинг дастурий маҳсулотимизнинг фарқли томони шундан иборатки, уни қўллаганда нафақат Вф нинг тавсия этиладиган дозаси, балки CHA₂DS₂-VASc ва HAS-BLED шкалалари бўйича баллар ҳам чиқади.

Ишлаб чиқилган дастур асосида Вф нинг бошланғич дозасини ҳисоблаб чиқиш формуласи қуйидаги кўринишда бўлди:

Вф нинг бошланғич дозаси (мг/сут) = $\text{EXP}(0,385 + 0,498 * (\text{ТУМ}) + 0,0083 * (\text{Ёши}) - 0,0075 * (\text{Жинси}) - 0,113 * (\text{Ирқи}) - 0,208 * \text{CYP2C9} * 2 - 0,35 * \text{CYP2C9} * 3 - 0,3238 * \text{VKORC1} (1639\text{G}>\text{A}) - 0,0922 * (\text{Тамаки чекиш}) + 0,0664 * (\text{ЧВТ/ЎАТЭ}) - 0,341 * (\text{Амиодарон}) - 0,125 * (\text{Статин}) - 0,18 * (\text{ЯҚНВ}) + 0,378 * \text{O2})$.

Бунда тана усти майдони (ТУМ) махсус номограммалар ёки беморнинг вазни ва бўйидан чиқиб келган ҳолда формула бўйича ҳисоблаб чиқарилади: $TUM = \text{вазн (кг)} \times 0.425 \times \text{бўй (см)} \times 0.725 \times 0.007184$. Бемор амиодарон ёки статинлар қабул қилаётган бўлса, формулага 1, қабул қилмаётган бўлса - 0 қўйилади. Агар бемор европеоид ирқига мансуб бўлса, формулага 1, ўзбек миллати учун 2, негроид ирқ учун - 1 қўйилади; агар варфарин дозаси аёл учун ҳисобланаётган бўлса 1, эркак учун - 0 қўйиш зарур.

Вф нинг қўллаб турувчи дозасини ҳисоблаб чиқариш мисолини келтирамиз (3-расм):

Ввод данных

Вес(кг) 65, Рост(см) 160, Возраст(лет) 71, Целевое МНО: 2.0-3.0, 2.5-3.5, Укажите пол: мужской, женский, Укажите расу: узбекская нац., европейская, негроидная, Прием амиодарона: нет, да, Прием статина: нет, да, НПВС/антиагреганты: нет, да, Курение: нет, да, ТГВ/ТЭЛА: нет, да, РАСЧИТАТЬ

Рекомендуемая доза (мг/сутки): **3,482**

Заполните анкету:

- ☒ Женский пол
- ☒ Возраст 65-74 года
- ☐ Возраст >= 75
- ☐ Сахарный диабет
- ☒ Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)
- ☐ Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе
- ☐ Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ <= 40%)
- ☒ Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)
- ☐ Нарушенная функция печени (повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании АсТ/АлТ > 3 раз от верхней границы нормы)
- ☒ Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин >= 200 мкмоль/л)
- ☐ Кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)
- ☐ Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне < 60% времени)
- ☐ Злоупотребление алкоголем
- ☐ Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)

Результаты:

Оценить: 4 б. (по шкале CHA2DS2-VASc) - клинически значимый "крупный" фактор риска, 3 б. (по шкале HAS-BLED) - высокий риск развития кровотечения

3-расм. 71 ёшдаги бемор М.да варфариннинг қўллаб турувчи дозасини ҳамда ТЭА ва қон кетишлар хавф стратификациясини шкалалари бўйича ҳисоблаб чиқариш мисоли.

Бемор (аёл) М. 71 ёшда, миллати ўзбек, ТУМ - 1,678, $CYP2C9^*2$, $CYP2C9^*3$ ва $VKORC1$ (1639 G>A) полиморфизмларнинг ёввойи генотипига эга, тамаки чекмайди, анамнезида ЧВТ/ЎАТЭ йўқ, амиодарон ва статинлар қабул қилади.

Формула бўйича йиғинди чиқарамиз: $=EXP(0.41 + 0.528 * (1,678) + 0.0083 * (71) - 0.0075 * (1) - 0.113 * (2) - 0.208 * (1) - 0.35 * J5 - 0.3238 * (1) - 0.0922 * (1) + 0.00664 * (0) - 0.341 * (1) - 0.125 * (1) - 0.18 * (0) + 0.378 * (2,5))$

Дастур орқали белгиланган бошланғич Вф дозасини ҳисоблаб чиқилган йиғиндиси 3,48 мг/сут бўлди, амалиётда эса беморнинг қўллаб турувчи дозаси - 3,75 мг/сут. Фарқи 0,26 мг.

Ушбу беморда ТЭА ва қон кетишлар хавф стратификацияси шкалаларини ҳисоблаб чиқишда қуйидагилар аниқланди:

- CHA_2DS_2VASc шкаласи ёрдамида ТЭА асоратлар хавфи баҳоланганда беморда 4 балл юқори хавф аниқланди;

- қон кетишлар хавфини баҳоловчи HAS-BLED шкаласи бўйича ҳам беморда юқори хавф - 3 балл аниқланди;

Мазкур баллар беморга АКТ қўлланилиши зарурлигини асослаш ҳамда қон кетиш хавф омилларини коррекция қилиш имконини беради.

ХУЛОСА

1. Ўзбек миллатига мансуб БФ бор 3/4 (75,6%) беморларда CYP2C9*2 гени полиморфизмининг «ёввойи» тури аниқланди, CYP2C9*3 полиморфизми бўйича эса «ёввойи» тури текширилган беморларнинг кўпчилиги – 95,9% да қайд этилди.

2. VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери бўйича AA, AG ва GG (ёввойи тип) генотиплар частотаси ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда мувофиқ равишда 25,6%, 47,1% ва 27,3% ни ташкил қилди.

4. VKORC1 гени G(-1639)A полиморф маркери AA генотипини ташувчи ўзбек миллатига мансуб БФ мавжуд беморларда AG ва GG генотипли гуруҳига нисбатан солиштирганда ХТГ ҳоллари кўпроқ учраган, Вф нинг қўллаб турувчи дозаси эса энг кам бўлган.

5. VKORC1 ва CYP2C9 генларининг «ёввойи» генотипини ташувчи комбинациялари мавжуд беморларда Вф нинг энг юқори дозалари, нуқсонли гомозигот генотиплар ташувчиларида эса энг паст бошланғич/қўллаб турувчи доза талаб қилинади

6. ТЭА лардан максимал ҳимоя қилишни таъминлайдиган TTR нинг (ўртача 60%) энг юқори кўрсаткичлари VKORC1 ва CYP2C9 генларининг «ёввойи» генотипини ташувчи комбинациялари мавжуд беморларда аниқланди. VKORC1 ва CYP2C9 генларининг CYP2C9*2 ва G(-1639)A полиморфизмларини вариант шаклли ортиши билан ХТГ ҳолатлари ва АКТ фониди юзага келувчи кичик қон кетишлар ортади.

7. Варфарин дозасини танлаганда генотиплаш услублари қўлланилишида юқори хавфсизлик, дори воситасини титрлаш камроқ муддат билан таъминланади, қон кетишлар сони камаяди ва АКТ самарадорлиги ортади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

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

ИРИСОВ ДЖАМШИД БАХОДИРОВИЧ

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP2C9 И VKORC1 И ИХ ВЛИЯНИЕ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАРФАРИНА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (PhD) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской (PhD) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан 2017.2.PhD/Tib200.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии

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

Научный руководитель: **Закиров Нодир Узуевич**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Камилова Умида Кабировна**
доктор медицинских наук, профессор
Абдуллаева Чарос Абдужалиловна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Национальный центр кардиологии и терапии**
им. М. Миррахимова (Кыргызская Республика)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.26.04.2018. Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Кардиологии (Адрес:100052, г.Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии (зарегистрирована за № ____). (Адрес:100052, г.Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (99871) 234-16-67).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2019 года)

Р.Д. Курбанов
председатель научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор, академик

Г.У. Муллабаева
ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук

А.Б. Шек
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и значимость темы диссертации. Фибрилляция предсердий (ФП) относится к тяжелым, опасным для жизни нарушениям ритма сердца, и является независимым и существенным фактором риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в частности ишемического инсульта (ИИ), прогрессирования недостаточности кровообращения и смертности (Crandall M.A. et al., 2009). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) из 56,4 млн. случаев смерти во всем мире в 2015 году ишемическая болезнь сердца и инсульт унесли больше всего человеческих жизней – в общей сложности 15 миллионов³. У пациентов с неревматической ФП риск развития ишемического инсульта (ИИ) в 5,6 раза выше, чем у людей с синусовым ритмом, а при ФП клапанного генеза - в 17,6 раза (Kannel W.B. et al, 1982). Риск смерти у больных с инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза (Stewart S. et al, 2002, Kirchhof P. et al, 2007).

В мире проводятся ряд научных исследований, посвященных раннему выявлению пациентов с ФП и достижению высокой эффективности в лечебно-профилактических мероприятиях в профилактике ТЭО у данной категории больных. Оптимизация антикоагулянтной терапии в профилактике ТЭО, в частности ИИ, снижение показателей инвалидности и смертности имеет важное значение. В связи с этим оценка полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1; определение частоты встречаемости полиморфизмов этих генов в различных этнических группах; прогнозирование ТЭО и жизнеугрожающих больших кровотечений на основе полиморфизма генов; определение эффективной и безопасной дозы оральных антикоагулянтов на основе изучения различных генов являются основными направлениями проводимых научных исследований. Оптимизация современного фармакогенетического подхода в усиление безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии у больных с ФП является одной из актуальных задач перед специалистами этой сферы.

В нашей стране реализуются широкомасштабные меры по оказанию качественной специализированной кардиологической помощи населению и внедрению высокотехнологичных методов лечения в практическое здравоохранение. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы поставлены следующие задачи: «улучшение оказания качества медицинской и социально – медицинских услуг, обеспечения снижения заболеваемости населения и увеличения продолжительности жизни»⁴. В этой связи, задача по разработке мер профилактики сердечно – сосудистой смертности и инвалидизации и их внедрение в условиях первичного звена здравоохранения и других звеньях представляется весьма актуальной.

³ World health statistics. World Health Organization. 2015

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан №УП – 4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Данная диссертационная работа в определенной степени соответствует задачам, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» в 2017-2021 годах, Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 12 июня 2017 года № ПП-3052 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения», от 20 июня 2017 года № ПП – 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017—2021 годы», а также в других нормативно – правовых документах, принятых в сфере здравоохранения.

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

Степень изученности проблемы. Как известно из многочисленных исследований, проведенных в различных странах и литературных данных, большинство научных работ посвящены изучению антикоагулянтной терапии, в том числе изучению взаимосвязи дозирования, эффективности и безопасности варфарина с носительством полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1, определению частоты распределения выше указанных генов в различных этнических группах (Kimura M. 1998г, Aynacioglu AS 1999г, Gaikovitch EA 2003г., Bozina N. 2003г., Yang JQ. 2003г., Сычев Д.А. 2005г., Ansell J, Moridani M, 2006г., Сироткина О.В. 2005г., Carlquist J., 2006., Yin T. 2006г, Higashi M.K. 2008г, Панченко Е.П. 2008г., Гиляров М.Ю. 2011г. и др.).

Выявлено, что у носителей вариантных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1 достоверно чаще встречались случаи чрезмерной гипокоагуляции (ЧГ) и/или кровотечений, им требовались более низкие средние суточные дозы варфарина и больше времени для определения поддерживающих доз препарата, обеспечивающие целевые уровни международного нормализованного отношения (МНО), чем в группе больных с «диким» типом (Sanderson S. 2005г., Сироткина О.В. 2005г., Carlquist J., 2006., Yin T. 2006г, Higashi M.K. 2008г, Панченко Е.П. 2008г., Гиляров М.Ю. 2011г. и др.). В работах (Gadge 2003, Sconce EA. 2005, Hillman M. 2005, Takahashi H. 2006, Tham L.S. 2006, Сычева Д.А. 2007г), показано преимущество алгоритмов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования в назначении антикоагулянтной терапии.

В практическом здравоохранении нашей страны отсутствуют исследования в которых изучалась распространенность полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1, а также взаимосвязь дозирования варфарина с их носительством. Всё сказанное свидетельствует о том, что изучение взаимосвязи носительства полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 с терапевтическими дозами варфарина является актуальной задачей практической кардиологии и позволит снизить

сроки достижения целевой поддерживающей дозы варфарина, тем самым уменьшить риски развития различных, в том числе больших жизнеугрожающих кровотечений.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими работами Республиканского Специализированного Научно – Практического Медицинского Центра Кардиологии в рамках прикладного гранта АДСС 15.13.1 «Разработка дифференцированных методов лечения и профилактики прогрессирования фибрилляции предсердий и жизнеопасных желудочковых аритмий сердца с использованием интервенционных и генетических методов»

Целью исследования явилось разработать принципы подбора эффективной и безопасной дозы антикоагулянта для профилактики ТЭО на основании изучения особенностей полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 у больных с ФП узбекской национальности.

Задачи исследования:

Определение частоты встречаемости полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 у больных с ФП узбекской национальности;

Изучение частоты встречаемости G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 у больных с ФП узбекской национальности;

Оценка взаимосвязи подобранных доз варфарина в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9;

Выявление взаимосвязи подобранных доз варфарина в зависимости от носительства G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1;

Определить взаимосвязь между носительствами аллельных вариантов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 и развитием ЧГ на фоне приема варфарина;

Разработка алгоритмов расчетных доз варфарина у больных с длительно существующей ФП узбекской национальности;

Объектом исследования явились 172 больных с ФП узбекской национальности находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно – практическом медицинском центре кардиологии с последующим амбулаторным наблюдением.

Предметом исследования были венозная кровь и сыворотка для определения основных биохимических и иммуногенетических исследований.

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

Научная новизна работы заключается в следующем:

у лиц с ФП узбекской национальности доказана зависимость поддерживающих суточных и недельных доз антикоагулянта, обеспечивающих

должные уровни МНО, а также развитие эпизодов ЧГ с носительством аллелей полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9;

у лиц узбекской национальности с ФП носительство G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 оказывает наибольшее влияние на расчетные дозы антикоагулянта и развитие ЧГ в сравнении с дефектными генотипами полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9;

оценено влияние различных комбинации носительства полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 на эффективность антикоагулянтной терапии и риск развития ЧГ;

на основании данных генотипирования на полиморфизмы CYP2C9*2/*3 и G(-1639)A генов CYP2C9 и VKORC1 разработан новый программный продукт расчетных доз антикоагулянтной терапии у больных с ФП узбекской национальности;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определена низкая частота назначения антикоагулянтной терапии и недостаточная настороженность врачей амбулаторного звена в отношении профилактики ТЭО у больных с ФП;

генотипирование больных с ФП узбекской национальности позволяет определить частоту встречаемости полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 и полиморфизма G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 и тем самым обеспечивает большую безопасность, снижая количество кровотечений и уменьшает сроки титрования Вф;

у больных с ФП узбекской национальности выявлена частота встречаемости ЧГ во взаимосвязи с носительством AA генотипа полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1;

разработана компьютерная программа, позволяющая на основании данных генотипирования на полиморфизмы CYP2C9*2/*3 и G(-1639)A генов CYP2C9 и VKORC1, рассчитать адекватные дозы варфарина у больных с ФП узбекской национальности;

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоритического подхода и методов, достаточностью количества больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными исследованиями, обоснованность полученных результатов и сделанных выводов с принципам доказательной медицины, а также их утвержденностью со стороны легитимных органов, обработкой цифровых данных с использованием современных статистических методов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что на основании собственных результатов генотипирования больных с ФП узбекской национальности определена частота встречаемости различных полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 и их взаимосвязь с риском развития случаев ЧГ. Была определена эффективная поддерживающая суточная и недельная доза Вф, обеспечивающая должный уровень МНО в зависимости от

носительства полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1, как в отдельности, так и в их комбинациях.

Практическая значимость исследования заключается в том, что использование схемы риск-стратификации для оценки риска каждого больного с ФП на раннем этапе позволяет разработать дифференцированный подход к ведению больных, и тем самым, снизить их инвалидизацию и смертность. Оптимизация фармакотерапии, определение адекватной суточной дозы Вф, оценка ТЭО и кровотечений у больных с ФП приводит к уменьшению инвалидизации, числу госпитализаций. Это в свою очередь, позволяет снизить расходы на повторные госпитализации, уменьшить затраты.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по изучению влияния на эффективность варфарина полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 при ФП у больных узбекской национальности:

Утверждена и внедрена методическая рекомендация на тему «Определение суточной дозы варфарина в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий» (Заключение Минздрава РУз от 03.05.2019 года, №8 Н-з/61). Внедрение данных, разработанных в данных методических рекомендациях позволило подобрать эффективную и безопасную дозу варфарина, тем самым снижение частоты ТЭО, в частности ИИ и риска кровотечений.

Фрагменты полученных результатов по изучению влияния генетических факторов на эффективность и безопасность варфарина у больных с ФП узбекской национальности внедрены в клиническую практику, в частности в практику Самаркандского и Сырдарьинского областных кардиологических диспансеров (Заключение Минздрава РУз от 03.05.2019 года, №8 Н-з/61). Результаты внедрения позволили оптимизировать риск-стратификацию, подбор безопасной и эффективной дозы варфарина у больных с ФП, улучшить качество жизни, снизить уровень инвалидизации, риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений, а также уменьшить повторные госпитализации.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 11 международных и 9 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 50 научных работ, в том числе 9 статей в журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD), из них 2 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 основных глав и списка использованной литературы. Объем диссертации 118 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературных данных»** проведен подробный анализ международных научных исследований, посвященных диссертации. Глава состоит из 6 подглав, где приведены данные по частоте распространенности ФП, ее определяющей роли в развитии ТЭО, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Приведены современные методы профилактики ТЭО, а также описаны шкалы оценки риска ТЭО и кровотечений. Описаны данные исследований по влиянию полиморфизма различных генов на метаболизм препаратов, используемых для профилактики ТЭО, в частности, варфарина (Вф).

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** описаны материалы и методы исследования, содержится характеристика включенных в исследование больных с ФП и использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов. В исследование включено 172 пациента узбекской национальности обоего пола (52,3% мужчин) в возрасте от 38 до 75 лет (средний возраст $60,5 \pm 9,6$ лет) с персистирующей ($n=66$) и постоянной ФП ($n=106$) как клапанной ($n=56$), так и не клапанной ($n=116$) этиологии (Таблица 1). Принадлежность к узбекской национальности определялась путем собеседования с пациентом, подтвердившим принадлежность членов его семьи к данной национальности в трех предыдущих поколениях.

В исследование не включались больные с сопутствующими заболеваниями, выраженность симптомов которых преобладала над клиническими явлениями ФП, а также имевшие противопоказания к назначению Вф.

Всем больным назначалась базисная медикаментозная терапия основного заболевания в соответствии с рекомендациями ESC. Вф назначался под контролем МНО, дополнительно к базисной терапии основного заболевания. Чрезмерную гипокоагуляцию (ЧГ) констатировали при МНО более 3,0.

Анализировалось клиническое течение ФП, данные ЭКГ, ХМЭКГ, ЭхоКС, динамика МНО и биохимические показатели. Риски ТЭО и развития кровотечений оценивались по шкалам $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и HAS-BLED , соответственно. Анализировался показатель TTR (Time in therapeutical range - процентное соотношение показателей МНО в рекомендуемом диапазоне (2,0-3,0) из количества включенных в анализ измерений последовательных МНО).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Признаки	Общая группа
Количество больных, n	172 (100%)
Мужчины, n	90 (52,3%)
Женщины, n	82 (47,7%)
Возраст, лет	60,5±9,6
Рост, м	1,67±0,09
Вес, кг	83,4±15,5
ИМТ, вес (кг)/рост (м ²)	29,9±5,5
Персистирующая форма ФП (длит. 134±101 дней), n	66 (38,4%)
Постоянная форма ФП (длит. 1302,5±856,9 дней), n	106 (61,6%)
ИБС и/или АГ, n	107 (62,2%)
ХРБС, n	56 (32,6%)
Миокардит, n	5 (2,9%)
ДКМП, n	4 (2,3%)
ТИА/ОНМК в анамнезе, n	18 (10,5%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	3,80±1,68
HAS-BLED, балл	2,27±1,18

Примечания: n – количество больных; ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Молекулярно-генетический анализ проводился генотипированием на полиморфизмы CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9, а также полиморфный маркер G(-1639)A гена VKORC1 с помощью метода ПЦР ПДРФ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Pentium-IV с помощью стандартного пакета анализа данных «Microsoft Office Excel 2010», программы «Statistica 10.0». Оценивалось соответствие данных нормальному закону распределения. Определяли: выборочное среднее арифметическое \bar{X} ; выборочное среднее квадратичное (стандартное) отклонение – SD. Результаты представлены в виде $\bar{X} \pm SD$. С помощью методов параметрической и непараметрической статистики определяли критерий Стьюдента (t), Манна-Уитни, критерий χ^2 , ANOVA, при различных уровнях значимости (p). За статистическую достоверность различий принимали $p < 0,05$.

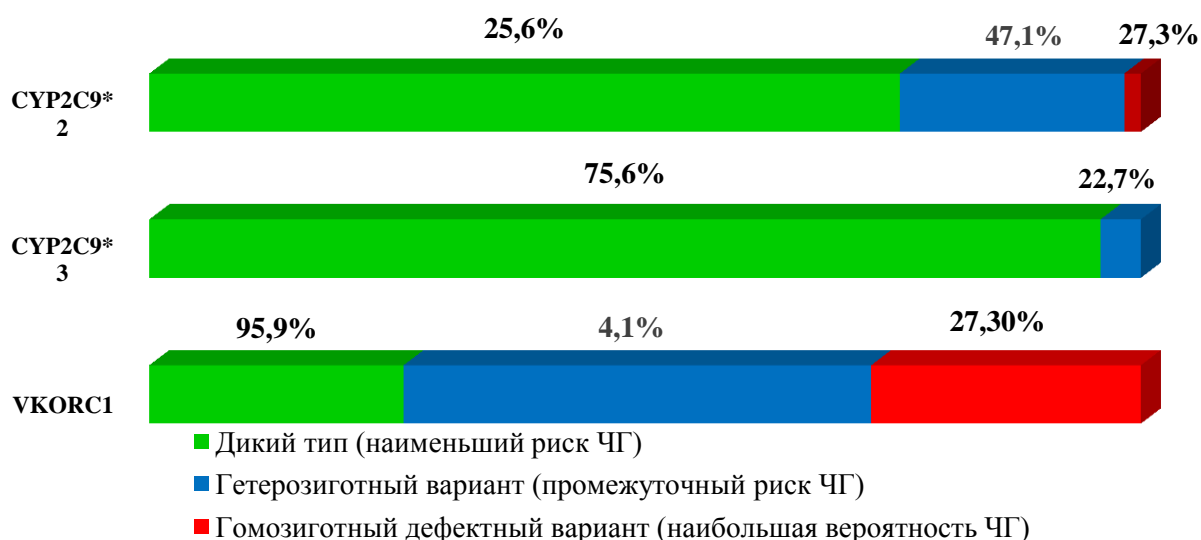
Третья глава «Результаты собственных исследований», состоит из 8 подглав. В первой подглаве «Анализ двух режимов дозирования стартовой терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий узбекской национальности» описаны режимы дозирования стартовой терапии Вф. С этой

целью Вф назначался в стартовой дозе 2,5 или 5,0мг/сут, под контролем МНО. 32 пациента были разделены на 2 группы: 1 группу составили 15 пациентов, которым был назначен Вф в начальной дозе 5,0 мг/сут, а 2 группу – 17 лиц с дозой препарата по 2,5 мг/сут. Группы не отличались между собой по полу, возрасту, средним значениям шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

За шестимесячный период наблюдения состояние ЧГ в 1 гр. (стартовая 5,0мг согласно рекомендациям ESC и BHOK), встречались достоверно чаще, чем во 2 гр: 15 (100%) против 9 (52,9%), соответственно, ($\chi^2=7,069$; $p=0,008$). При этом достоверных различий по уровню МНО во время ЧГ в сравниваемых группах не выявлено $4,01\pm1,01$ против $4,25\pm1,20$ ($p>0.05$). За этот период у 3 (20,0%) больных 1 гр. и у 3 (17,6%) лиц 2 гр. наблюдались эпизоды малых кровотечений (носовые и/или кровотечения из десен; подкожная гематома и геморроидальное кровотечение), которые не требовали специализированного медицинского вмешательства и устранились коррекцией поддерживающих доз Вф. В 1 гр. среднее время достижения эпизода ЧГ было короче чем во 2 гр. ($9,2\pm5,9$ vs $27,5\pm28,8$ дней, $p=0,049$). При этом время достижения целевого МНО в сравниваемых группах достоверно не отличались, $29,2\pm10,3$ vs $32,2\pm13,7$ дней ($p>0,05$). Статистически значимо не различались и поддерживающие суточные дозы Вф ($3,4\pm0,7$ мг/сут vs $3,1\pm1,2$ мг/сут, $p>0.05$), обеспечивающие целевые уровни МНО ($2,4\pm0,3$ против $2,3\pm0,3$, соответственно, в 1 и 2 гр. $p>0.05$). Таким образом установлена нецелесообразность стартовой дозы 5,0мг для лиц узбекской национальности.

Во второй подглаве **«Особенности частоты встречаемости полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 у больных с ФП узбекской национальности»** изучалось распределение C430T (Arg 144Cys) полиморфизма гена CYP2C9. По результатам генотипирования выявлено следующее распределение генотипов по C430T полиморфизму гена CYP2C9: гомозиготный вариант, «дикий» тип CYP2C9*1/*1 - выявлен у 130 (75,6%) пациентов, гетерозиготный вариант CYP2C9*1/*2- у 39 (22,7%) пациентов и у 3 (1,7%) пациентов гомозиготный вариант CYP2C9*2/*2. Распределение аллелей было неравномерным: среди обследованных пациентов носительство *1-аллеля наблюдалось в 86,9% случаев, а *2-аллеля – в 13,1% случаев.

При генотипировании полиморфизма A1075C (CYP2C9*3) установлено, что «дикий» гомозиготный генотип CYP2C9*1/*1 встречался у 165 (95,9%) пациентов, у 7 (4,1%) лиц были выявлены носительства гетерозиготного вариантного генотипа CYP2C9*1/*3 (1 – рисунок). В обследованной выборке пациентов не было зарегистрировано ни одного случая носительства CYP2C9*3/*3 гомозиготного генотипа по A1075C полиморфизму гена CYP2C9. Распределение аллелей было тоже неравномерным: носительство *1-аллеля наблюдалось в 97,96% случаев, а *2-аллеля – в 2,03% случаев.



1 – рисунок. Распространенность полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и G(-1639)A гена VKORC1 у больных ФП узбекской национальности

В третьей подглаве «**Особенности частоты встречаемости G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 у больных с ФП узбекской национальности**» изучалась особенность частоты встречаемости G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1. По результатам генотипирования полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 установлено следующее распределение в узбекской национальности генотипов: гомозиготный вариант, AA генотип - выявлен у 44 (25,6%) пациентов, гетерозиготный вариант AG - у 81 (47,1%) пациентов и у 47 (27,3%) больных определен гомозиготный («дикий» тип) генотип GG (1-Рисунок). Распределение аллелей также было неравномерным: носительство *G-аллеля наблюдалось в 49,1% случаев, а *A-аллеля – 50,9% случаев. При проверке на удовлетворение указанных соотношении аллелей по всем трем полиморфизмам генов CYP2C9 и VKORC1 закону Харди-Вайнберга, было выявлено, что показатели $HWE=1$, соответствуют равновесному распределению аллелей и генотипов в обследованной выборке больных.

В четвертой подглаве «**Взаимосвязи подобранных доз варфарина в зависимости от носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9**» изучалось влияние полиморфизма гена CYP2C9*2 гена CYP2C9 на эффективность и безопасность Вф у больных узбекской национальности с длительно существующей ФП. Предварительно, для оценки собственного вклада полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9 на эффективность Вф, из общей выборки больных ($n=172$) исключены лица с носительством вариантных аллелей CYP2C9*3 гена CYP2C9; а также полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 ($n=119$). Кроме этого из данного анализа были исключены пациенты с начальной дозой Вф 5мг/сут ($n=15$). По результатам генотипирования оставшиеся 38 пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 31 больной (58,06% мужчин), имеющие гомозиготы по «дикому» типу (CYP2C9*1/*1), считающиеся активными метаболизаторами и

не требующие низких доз Вф. 2-ю группу составили 7 пациентов (57,14% мужчин), имевших генотипы CYP2C9*1/*2 (n=6) и CYP2C9*2/*2 (n=1). Из-за малочисленности аллельных вариантов с высоким риском ЧГ, больные, имеющие CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*2/*2 были объединены в составе 2 гр. Межгрупповых различий по возрасту, полу, ИМТ, основному и сопутствующим заболеваниям не выявлено.

На фоне 6-месячного периода наблюдения средняя поддерживающая суточная доза Вф у 38 больных составила $3,7 \pm 1,2$ мг/сут, а недельная доза $26,8 \pm 9,3$ мг/нед., обеспечивающие целевые уровни МНО в средних значениях $2,3 \pm 0,4$. В 1 гр. больных при сравнении со 2 гр. требовались более высокие суточные ($3,9 \pm 1,2$ мг/сут против $3,1 \pm 1,0$ мг/сут) и недельные ($27,7 \pm 9,3$ мг/нед против $22,7 \pm 8,7$ мг/нед) дозы Вф, не имевшие статистически значимого характера ($p > 0,05$).

В ходе анализа базисной терапии для учета препаратов, влияющих на метаболизм Вф в сравниваемых группах, установлено, что, пациентам 1-й гр. несколько чаще назначался амиодарон, статины, нестероидные противовоспалительные средства и сердечные гликозиды в сравнении со 2-й гр., однако межгрупповые различия не имели статистически значимого характера. Несмотря на это случаи развития ЧГ выявлялись в 2 раза чаще во 2 гр., с высоким риском ЧГ при сравнении с 1 гр.: 4 (57,14%) vs 9 (29,03%) пациентов, соответственно, но из-за малого числа наблюдений и возможно большего применения потенцирующих Вф препаратов в 1 гр. данная разница не достигала статистически значимого характера ($\chi^2 = 0,950$; $p = 0,330$). Статистически незначимая тенденция выявлена и при сравнении доз Вф, вызвавших ЧГ $3,8 \pm 0,9$ мг/сут против $4,1 \pm 0,6$ мг/сут, соответственно в 1-й и во 2-й группе пациентов ($p > 0,05$). В ходе наблюдения жизнеугрожающих эпизодов кровотечений не выявлено, а выявленные эпизоды малых кровотечений статистически значимо не различались в сравниваемых группах: 9,7% и 14,3% в 1 и во 2 гр., соответственно ($\chi^2 = 0,134$; $p = 0,747$).

При аллельном анализе у носителей *2-аллеля, по сравнению с носителями *1-аллеля отмечались достоверно низкие значения поддерживающих суточных доз Вф ($3,0 \pm 0,9$ vs $3,8 \pm 1,2$ мг/сут; $p = 0,000$), обеспечивающие должные уровни МНО ($2,3 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,4$, соответственно, $p > 0,05$). Установлены также достоверные различия по поддерживающим недельным дозам Вф: $27,4 \pm 9,2$ мг/нед против $21,7 \pm 8,5$ мг/нед, соответственно у носителей *1 и *2-аллелей ($p = 0,000$).

По частоте развития случаев ЧГ, дозам Вф вызвавшим ЧГ, а также средним значениям МНО в момент развития ЧГ группы с носительством *1 и *2 аллелей статистически не отличались. Тем не менее, при анализе частоты развития кровотечений различия достигали высокодостоверного уровня: 7 (2,34%) и 2 (4,44%), у носителей *1 и *2 аллелей, соответственно ($\chi^2 = 16,49$; $p = 0,000$).

В пятой подглаве «Анализ подобранных доз варфарина в зависимости от носительства полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1» изучалось влияние носительства генотипов полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 на терапевтические дозы Вф. Для оценки собственного вклада носительства полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 на эффективность Вф из общей выборки больных (n=172) предварительно, исключены лица с носительством вариантных аллелей *2/*3 гена CYP2C9 имеющие самостоятельное гипокоагуляционное влияние, а также пациенты, принимавшие Вф в начальной дозе 5мг/сут (n=15). Среди оставшихся больных (n=113) по данным генетического исследования установлено, что генотип GG «дикий тип» имели 31 (27,43%) больных, генотипы AG и AA выявлены у 51 (45,13%) и 31 (27,43%) пациентов, соответственно. При сравнительном анализе поддерживающей суточной дозы Вф для лиц с носительством генотипов GG, AG и AA полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 были выявлены достоверные различия (Таблица 2). Так, поддерживающая доза Вф составила $3,63 \pm 1,07$, $3,25 \pm 1,37$ и $2,65 \pm 1,17$ мг/сут, соответственно ($H=10,988$; $p=0,0041$; $\chi^2 = 8,042$; $p=0,017$). Достоверные различия выявлены и в отношении недельной поддерживающей дозы Вф в сравниваемых группах. Так, она составила для носителей генотипа GG $26,0 \pm 8,3$ мг/нед, для лиц несущих генотип AG $22,7 \pm 9,6$ мг/нед и у пациентов с AA генотипом $18,6 \pm 8,2$ мг/нед, соответственно ($H=11,569$; $p=0,0031$; $\chi^2 = 8,042$; $p=0,017$), обеспечивающие целевые уровни МНО $2,28 \pm 0,33$, $2,23 \pm 0,28$ и $2,34 \pm 0,31$ в 1, 2 и 3 группе пациентов ($H=2,304$; $p=0,5118$; $\chi^2 = 2,481$; $p=0,289$).

У пациентов с носительством генотипа GG полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 отмечалась тенденция к более высоким значениям TTR (time in therapeutic range) $59,3 \pm 28,2\%$, при сравнении с лицами с носительством AG и AA генотипов $43,6 \pm 25,8\%$ и $48,5 \pm 18,3\%$, соответственно, однако данные различия не носили достоверного характера ($H=5,498$; $p=0,064$; $\chi^2 = 5,010$; $p=0,081$). У пациентов с носительством AA генотипа по сравнению с носителями AG и GG генотипов достоверно чаще возникали эпизоды ЧГ 70,9% против 47,1% и 38,7%, соответственно ($H=7,074$; $p=0,029$; $\chi^2 = 6,807$; $p=0,033$). Среднее значение МНО, в момент развития ЧГ между сравниваемыми группами достоверно не отличались, и составили $3,81 \pm 0,76$, $4,10 \pm 1,20$ и $3,91 \pm 0,62$ у пациентов с генотипами GG, AG и AA, соответственно ($H=0,241$; $p=0,886$; $\chi^2 = 0,144$; $p=0,930$). Примечателен тот факт, что дозы Вф в трех сравниваемых группах (носители GG, AG, AA) с различной частотой ЧГ были статистически сопоставимыми и составляли $3,79 \pm 0,93$ мг, $3,36 \pm 0,94$ мг и $3,18 \pm 1,0$ мг, соответственно ($H=4,320$; $p=0,115$; $\chi^2 = 3,757$; $p=0,152$).

Таблица 2

**Влияние носительства генотипов полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 на
терапевтические дозы варфарина**

		Общая группа (n=113)	GG (n=31)	AG (n=51)	AA (n=31)	Kruskal-Wallis ANOVA		Median test	
						H	-p-	χ^2	-p-
Поддержи- вающая доза Вф,	суточная мг/сут	3,19±1,28	3,63±1,07	3,25±1,37	2,65±1,17	10.988	0.0041	8.042	0.017
	недельная мг/нед	22,48±9,23	26,0±8,30	22,72±9,61	18,59±8,17	11,569	0,0031	8,042	0,017
МНО		2,27±0,31	2,28±0,33	2,23±0,28	2,34±0,31	2,3040	0,5118	2,481	0,289
TTR, %		50,04±25,7	59,3±28,2	43,6±25,8	48,5±18,3	5,498	0,064	5,010	0,081
ЧГ, n (%)		58 (51,3%)	12 (38,7%)	24 (47,1%)	22 (70,9%)	7,074	0,0291	6,807	0,033
Доза Вф вызвавшая ЧГ, мг/сут		3,38±0,9	3,79±0,93	3,36±0,94	3,18±1,00	4,320	0,1153	3,757	0,1528
МНО во время ЧГ		3,97±0,92	3,81±0,76	4,10±1,20	3,91±0,62	0,241	0,886	0,144	0,930

Кроме этого, был проведен анализ сравнения лиц носителей дикого генотипа GG в сравнении с объединённой группой лиц носителей AG и AA генотипов. При сравнительном анализе влияния генотипов GG (n=31) с объединённой группой AG с AA (n=82) в поддерживающих суточных и недельных дозах Вф, установлено что в 1 гр. больных требовались достоверно высокие суточные ($3,63 \pm 1,07$ мг/сут против $3,02 \pm 1,32$ мг/сут) и недельные ($26,0 \pm 8,30$ против $21,13 \pm 9,26$) дозы Вф, обеспечивающие целевые уровни МНО $2,28 \pm 0,33$ против $2,27 \pm 0,30$, соответственно ($p > 0,05$). Также выявлена достоверная разница по уровню терапевтического времени гипокоагуляции (ТТР) между сравниваемыми группами. У лиц, несущих генотипы AA и AG уровень терапевтического времени гипокоагуляции был достоверно низким ($45,4 \pm 23,2\%$), при сравнении с лицами несущих дикий тип генотипа GG ($59,3 \pm 28,2\%$), соответственно ($p = 0,019$). При сравнительном анализе генотипов GG с объединённой группой генотипов AG и AA установлено, что в 1 гр. больных эпизоды ЧГ встречались недостоверно реже по сравнению со сравниваемой группой ($p > 0,05$). При этом группы достоверно различались по дозе Вф, вызвавшей ЧГ $3,28 \pm 0,96$ мг/с против $3,79 \pm 0,93$ мг/сут, соответственно в объединённой группе AG и AA с гр. больных несущих генотип GG ($p = 0,012$). Среднее значение МНО, в момент развития ЧГ, было несколько выше ($4,01 \pm 0,96$ ЕД) у пациентов объединённой группы, при сравнении с лицами несущих генотип GG ($3,81 \pm 0,76$ ЕД; $p > 0,05$), соответственно.

Помимо анализа генотипов полиморфизма G(-1639)A гена VKORC1, нами проводился анализ аллелей на основании показателей АКТ Вф. При аллельном анализе у носителей *А-аллеля, по сравнению с носителями *G-аллеля отмечались достоверные низкие значения поддерживающих суточных ($2,99 \pm 1,22$ vs $3,39 \pm 1,30$ мг/сут; $p = 0,018$) и недельных доз Вф ($20,91 \pm 8,59$ мг/нед vs $24,03 \pm 9,56$ мг/нед, $p = 0,011$), соответственно, обеспечивающие должные уровни МНО ($2,26 \pm 0,30$ и $2,29 \pm 0,31$, соответственно, $p > 0,05$). Случаи развития ЧГ выявлялись в обеих группах в одинаковом количестве 51,32% и 51,32%, соответственно, и результаты не имели достоверного характера ($\chi^2 = 0,018$; $p = 0,894$). Доза Вф вызвавшая ЧГ у лиц с носительством *G – аллеля была несколько ниже $3,35 \pm 0,94$ мг/сут против $3,41 \pm 1,0$ мг/сут, соответственно, но результаты не имели статистически значимый характер ($p > 0,05$). Среднее значения МНО в момент развития ЧГ составили $3,91 \pm 1,30$ ЕД и $4,02 \pm 0,91$ ЕД, соответственно ($p > 0,05$), у лиц с носительством *G и *А-аллелей.

Для изучения влияния взаимосвязи между носительством генетического полиморфизма VKORC1 и развитием ЧГ на фоне АКТ терапии Вф были включены данные 157 пациентов. Для исключения влияния начальной дозы Вф на АКТ из общей выборке пациентов исключены 15 пациентов с начальной дозой 5мг/сут. Больные были разделены на 2 группы: 1 гр. составили больные без развития эпизодов ЧГ (n=81), 2 гр. – с развитием ЧГ (n=76) в течении 6 мес., на фоне АКТ. В целом межгрупповые различия по возрасту ($p = 0,271$), полу ($p = 0,810$), весу ($p = 0,403$), росту ($p = 0,637$), ИМТ ($p = 0,460$), по частоте

распространенности полиморфизмов CYP2C9*2 ($p=0,264$), CYP2C9*3 ($p=0,286$) гена CYP2C9, основному и сопутствующим заболеваниям, базисной терапии включающие препараты потенцирующие метаболизм Вф не выявлены. Выявлена разница в частоте встречаемости аллелей полиморфного маркера - G(1639)A гена VKORC1. Для оценки относительного риска (ОР) развития ЧГ у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1 были построены мультипликативная модель для аллелей и аддитивная модель наследования для генотипов. Установлено, что во 2 гр больных достоверно чаще встречался А-аллель, по сравнению с гр. сравнения (59,9% против 40,1%; $\chi^2=10,04$; $p=0,002$). Носительство АА-генотипа преобладало во 2 гр. (39,5% против 14,8%), GA и GG-генотипы – в 1гр. (54,3% против 40,8% и 30,9% против 19,7%), все различия носили достоверный характер ($\chi^2=9,62$; $p=0,002$). При анализе ОР развития ЧГ у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1 было выявлено, что носительство А-аллеля гена VKORC1 сопряжено с достоверным ($\chi^2=10,04$; $p=0,002$) развитием ЧГ (OR = 2.06; 95% CI 1.31-3.23) по сравнению с пациентами – носителями G-аллеля (OR = 0.48; 95% CI 0.31-0.76). У носителей АА-генотипа ОР развития ЧГ был достоверно ($\chi^2=9,62$; $p=0,002$) выше и составил 3,75 (95% CI= 1,74-8,07), в тоже время носительство AG и GG-генотипов ассоциировалось со значительным снижением ОР развития ЧГ и составило 0,58 (95% CI=0,31-1,09) и 0,55 (95% CI=0,26-1,15), соответственно. Для проверки на удовлетворение указанного соотношения аллелей закону Харди-Вайнберга, было выявлено, что показатель HWE=1, и соответствует равновесному распределению аллелей и генотипов в обследованной выборке больных. У пациентов 2 гр. по сравнению с 1 гр. отмечались статистически значимо низкие значения поддерживающих суточных ($2,56\pm0,92$ мг/сут vs $3,72\pm1,22$ мг/сут, $p=0,000$), и недельных доз Вф ($17,83\pm6,46$ vs $26,38\pm8,84$ мг/нед, $p=0,000$), соответственно, обеспечивающие должные уровни МНО ($2,29\pm0,29$ vs $2,24\pm0,37$, $p>0.05$).

В шестой подглаве « **Анализ взаимосвязи между носительствами комбинаций генотипов вариантов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 и развитием чрезмерной гипокоагуляции на фоне приема варфарина**» проводилось изучение взаимосвязи между носительством различных сочетаний генотипов полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9, а также G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 и поддерживающей суточной дозой Вф. Анализ показал, что наибольшая поддерживающая суточная доза Вф ($3,86\pm1,21$ мг/сут) требовалась группе больных ($n=35$), имеющих сочетанное носительство только «диких» генотипов *1/*1 полиморфизма CYP2C9*2/*3 и GG-генотипа полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 (2 – рисунок). В тоже время у больных с носительством генотипов *1/*1 полиморфизма CYP2C9*2/*3 в сочетании с гомозиготным дефектным АА-генотипом полиморфного маркера G(-1639)A ($n=36$) гена VKORC1 поддерживающая суточная доза Вф была в 1,5 раза ниже и составила $2,45\pm1,0$ мг/сут ($p=0,000$). Промежуточное положение

имела группа лиц с носительством «дикого» генотипа *1/*1 полиморфизма CYP2C9*2/*3 в сочетании с AG-генотипом (гетерозиготным дефектным) полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 (n=57), у которых суточная поддерживающая доза Вф составила $3,48 \pm 1,10$ мг/сут. Статистический анализ показал достоверные различия между поддерживающими дозами Вф в сравниваемых группах больных с носительством *1/*1-генотипа полиморфизма CYP2C9*2/*3 в сочетании с одним из трех вариантов генотипов полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 (GG, AG, AA, $p=0,000$). Аналогичная закономерность была выявлена и при сочетании генотипов GG, AG, AA полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 с носительством *1/*2 –генотипа полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9.

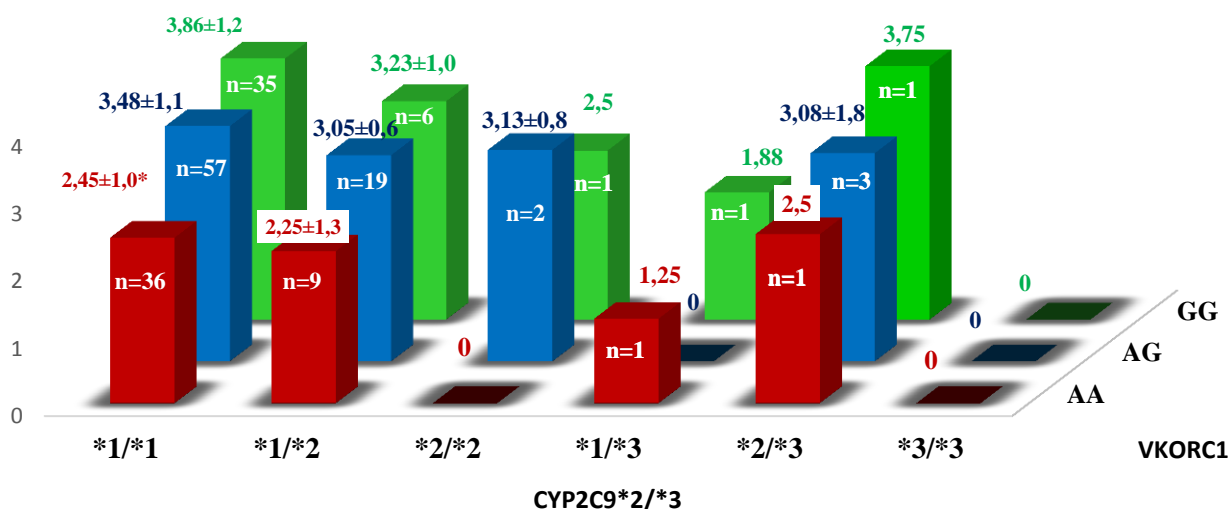


Рисунок 2. Анализ взаимосвязи между носительствами генотипов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 с поддерживающей дозой варфарина (n=172)

В нашей выборке больных сочетанное носительство генотипа *3/*3 полиморфизма CYP2C9*3 с генотипами полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 не было выявлено. Встречаемость таких генотипов как *2/*2, *1/*3, *2/*3 полиморфизмов CYP2C9*2/*3 наблюдались в единичных случаях, тем не менее, мы можем предполагать о наличии тенденции взаимосвязи поддерживающей суточной дозы Вф с носительством генотипов полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1. К сожалению, из-за малой частоты встречаемости генотипов *2/*3 (n=5) не удалось выявить существенных взаимосвязей между поддерживающей суточной дозой Вф с носительством генетических полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1.

При анализе взаимосвязей различных сочетаний (комбинаций) носительства аллелей полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера VKORC1 G(-1639)A гена VKORC1 с поддерживающей суточной дозой Вф, установлено, что наибольшая поддерживающая суточная доза Вф ($3,5 \pm 1,2$ мг/сут и $3,5 \pm 1,1$ мг/сут) требовалась группе больных, имеющих сочетанное носительство *1-аллеля полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3

гена CYP2C9 и G-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1. В то же время у больных с сочетанным носительством *1-аллеля полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 и A-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 поддерживающие суточные дозы Вф были достоверно ниже и составили $3,0 \pm 1,2$ мг/сут ($p=0,000$) и $3,0 \pm 1,1$ ($p=0,000$). Аналогичная закономерность сохранялась и в группах лиц с носительством *2 и *3-аллелей полиморфизмов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 и аллелей полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1. Так, в группе пациентов с сочетанным носительством *2-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 с A-аллелем полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 суточная доза Вф была меньше ($2,8 \pm 1,0$ мг/сут против $3,1 \pm 0,8$ мг/сут), чем в группе сравнения с носительством *2-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 с G-аллелем полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1, соответственно, однако, различия не носили статистически значимый характер ($p>0,05$). Схожие результаты отмечены при сравнении групп пациентов с сочетанным носительством *3-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 с аллелями полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1. В группе лиц с носительством *3-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 с A-аллелем полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 суточная доза Вф также была меньше ($3,0 \pm 1,1$ мг/сут против $3,5 \pm 1,1$ мг/с) при сравнении с пациентами с носительством G-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 и *3-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 ($p>0,05$). Другими словами при носительстве вариантных аллелей A полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 требуются меньшие поддерживающие дозы Вф в сравнении с носителями G аллелей. Эта тенденция наблюдается при любых комбинаций с участием этих аллелей.

Далее нами была изучена взаимосвязь между сочетанным носительством аллелей полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и G(-1639)A полиморфного маркера гена VKORC1 и развитием эпизодов ЧГ на фоне АКТ Вф у 157 больных (Таблица 3). Для этого из общей выборки больных ($n=172$) были исключены пациенты с начальной дозой Вф 5 мг/сут ($n=15$). Анализ влияния носительства различных генотипов как и ожидалось показал, что наименьшая частота (29%) развития случаев ЧГ встречалась в группе лиц ($n=31$) с сочетанным носительством «диких» генотипов GG полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 и *1/*1 полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9, при этом доза Вф вызвавшая эпизод ЧГ составила $3,8 \pm 0,9$ мг/сут. В группе лиц с носительством *1/*1-генотипа полиморфизмов CYP2C9*2/*3 с AA-генотипом полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 эпизоды ЧГ наблюдались в 74% случаев ($p<0,05$), при этом также выявлена достоверно более низкая доза Вф $2,9 \pm 0,9$ мг/сут вызвавшая эпизоды ЧГ ($p<0,05$). Промежуточное положение заняли пациенты ($n=52$) с носительством *1/*1-генотипа полиморфизмов CYP2C9*2/*3 и AG-генотипом полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1, где частота эпизодов ЧГ наблюдалась в 42% случаев, а доза Вф составила $3,8 \pm 1,4$ мг/сут. Также как и при анализе

взаимосвязи носительства генотипов с уровнем поддерживающей суточной дозы Вф, при анализе взаимосвязи носительства генотипов с развитием эпизодов ЧГ установлено, что несмотря на то, что такие генотипы как *2/*2, *1/*3, *2/*3 полиморфизмов CYP2C9*2/*3 отмечались в единичных случаях, можно также утверждать о наличии тенденции зависимости между носительством генотипов полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 и развитием эпизодов ЧГ.

Таблица 3

Анализ взаимосвязи между носительством генотипов полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера VKORC1 G(-1639)A гена VKORC1 и развитием ЧГ (n=157) на фоне терапии варфарином (мг/сут).

Полиморфизм		CYP2C9*2/*3					
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*2/*3	*3/*3
VKORC1	GG (n=40)	3,8±0,9 мг/сут (n=31) ЧГ =29%	4,2±0,7 мг/сут (n=6) ЧГ=50%	3,75 мг/сут (n=1) ЧГ=100%	1,88 мг/сут (n=1) ЧГ=0	3,75 мг/сут (n=1) ЧГ=0	-
	AG (n=75)	3,8±1,4 мг/сут (n=52) ЧГ =42%	3,9±0,9 мг/сут (n=18) ЧГ=38%	3,13±0,88 мг/сут (n=2) ЧГ=0	-	3,75±1,88 мг/сут (n=3) ЧГ =33%	-
	AA (n=42)	2,9±0,9 мг/сут (n=31) ЧГ =74%	2,8±0,6 мг/сут (n=9) ЧГ=89%	-	3,75 мг/сут (n=1) ЧГ=100%	1,875 мг/сут (n=1) ЧГ=100%	-

Анализ взаимосвязи между носительством определенных аллелей полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера VKORC1 G(-1639)A гена VKORC1 и развитием ЧГ у пациентов на фоне терапии Вф выявил (Таблица 4), что наименьшая частота (37,24% против 54,77%; $\chi^2=11,516$; $p=0,000$) развития случаев ЧГ отмечалась в группе лиц с сочетанным носительством *1-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9 и G-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1, по сравнению с группой пациентов с сочетанным носительством *1-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9 и A-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1. Также, при сравнении этих групп по средним суточным дозам Вф, вызвавшим эпизод ЧГ, установлено следующее: группе пациентов с сочетанным носительством *1-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9 и A-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 требовались достоверно более низкие средние суточные дозы Вф, чем в группе сравнения (3,4±1,2мг/сут против 3,8±1,2мг/сут, $p=0,001$). При сравнении пациентов с сочетанным носительством *2-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 и G-аллелем полиморфного маркера VKORC1 с группой лиц носительством *2-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 с A-аллелем полиморфного маркера VKORC1, было выявлено, что второй группе

больных требовались достоверно более низкие средние суточные дозы Вф для развития эпизодов ЧГ ($3,3 \pm 0,9$ мг/сут против $3,9 \pm 0,7$ мг/сут; $p=0,003$). При этом различия в частоте развития эпизодов ЧГ статистически не различались в сравниваемых группах: 48,6% против 38,2% ($p>0,05$).

Таблица 4

Анализ взаимосвязи между носительством аллелей полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера VKORC1 G(-1639)A гена VKORC1 с развитием ЧГ (n=157) на фоне терапии варфарином (мг/сут).

Полиморфизм		CYP2C9*2		CYP2C9*3	
		*1	*2	*1	*3
VKORC1	G	$3,8 \pm 1,2$ мг/сут 73 (37,2%) (n=196)	$3,9 \pm 0,7$ мг/сут 13 (38,2%) (n=34)	$3,8 \pm 1,1$ мг/сут 83 (37,9%) (n=219)	$3,75$ мг/сут 1 (20%) (n=5)
	A	$3,4 \pm 1,2$ мг/сут * 109 (54,8%)** (n=199)	$3,3 \pm 0,9$ мг/сут* 17 (48,6%) (n=35)	$3,4 \pm 1,1$ мг/сут* 123 (54,7%)** (n=225)	$2,8 \pm 1,3$ мг/сут 2 (50%) (n=4)
		* $p=0,001$	* $p=0,003$	* $p=0,000$	
		** $\chi^2=11\ 516$; $p=0,000$		** $\chi^2=11\ 880$; $p=0,000$	

Аналогичная тенденция сохранялась при сравнении групп с носительством 1-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 гена CYP2C9 и G-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 с группой пациентов с носительством 1-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 гена CYP2C9 и A-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1. Так в группе лиц с сочетанным носительством 1-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 гена CYP2C9 и G-аллеля полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 требовалась наибольшая доза Вф ($3,8 \pm 1,1$ мг/сут против $3,4 \pm 1,1$ мг/сут; $p=0,000$) для развития эпизодов ЧГ, а частота развития эпизодов ЧГ была достоверно ниже (37,9% против 54,66%; $\chi^2=11\ 880$; $p=0,000$), чем в группе сравнения. При сравнительном анализе групп лиц с носительством *3-аллеля полиморфизма CYP2C9*3 гена CYP2C9 с А и G аллелями полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 достоверных различий в среднесуточной дозе Вф вызвавших эпизоды ЧГ и частоте развития ЧГ достоверных различий не отмечено.

В соответствии с последними рекомендациями ESC профилактическая эффективность Вф должна быть оценена не уровнем однократного определения МНО, а определяется так называемым показателем TTR. Данный показатель отражает процентное соотношение показателей МНО в рекомендуемом диапазоне (2,0-3,0) из количества включенных в анализ измерения последовательных МНО. Как показано в таблице 5, наибольший показатель TTR (60%) имели пациенты с носительством сочетания гомозиготных диких генотипов. Интересно отметить, что у 40% этой группы TTR составил 70% и

более, что свидетельствует о возможной максимальной защите от ТЭО именно в этой группе. В группах пациентов с другими анализируемыми сочетаниями генотипов полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 средний показатель TTR не превышал 20%. Это свидетельствует о достаточно низком уровне профилактики ТЭО Вф, сопоставимой с отсутствием АКТ. Еще раз хотим отметить малочисленность отдельных групп пациентов с носительством определенных сочетаний анализируемых генотипов, что несколько ограничивает статистическую значимость наших выводов.

Таблица 5

Анализ взаимосвязи генотипов полиморфизмов CYP2C9*2/*3 гена CYP2C9 и полиморфного маркера VKORC1 G(-1639)A гена VKORC1 на TTR

Полимор- физм		CYP2C9*2/*3					
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*2/*3	*3/*3
VKORC1	GG	TTRcp= 60,08±27,65 <50%=6(17,14%) 50-69%= 15(42,85%) ≥70%=14 (40%) (n=35)	TTRcp= 29,44±17,44 <50%=5 (83,33%) 50-69%=1(16,66%) ≥70%=0 (n=6)	TTRcp= 33,33 <50%=1 (100%) 50-69%= 0 ≥70%= 0 (n=1)	TTRcp= 50 <50%= 0 50-69%= 1 (100%) ≥70%= 0 (n=1)	TTRcp= 80 <50%= 0 50-69%= 0 ≥70%=1 (100%) (n=1)	-
	AG	TTRcp= 43,06±28,33* <50%=31 (54,38%) 50-69%=16 (28,07%) ≥70%=10 (17,5%)* (n=57)	TTRcp= 41,25±29,93 <50%=10 (52,63%) 50-69%=7(36,84%) ≥70%=2 (10,52%) (n=19)	TTRcp= 36,11±19,64 <50%=1 (50%) 50-69%=1 (50%) ≥70%=0 (n=2)	-	TTRcp= 22,86±27,65 <50%=3 (100%) 50-69%= 0 ≥70%= 0 (n=3)	-
	AA	TTRcp= 43,18±19,48** <50%=23 (63,88%) 50-69%=10 (27,7%) ≥70%=2 (8,33%)** (n=36)	TTRcp= 47,20±13,99 <50%=5 (55,55%) 50-69%=3 (33,33%) ≥70%=1 (11,11%) (n=9)	-	TTRcp= 20,0 <50%= 1 (100%) 50-69%= 0 ≥70%= 0 (n=1)	TTRcp= 50,0 <50%= 0 50-69%=1 (100%) ≥70%= 0 (n=1)	-

В период годовичного наблюдения смертные случаи наступили в 4 (2,3%) случаях. При этом, из них у 1 (25%) пациента смерть наступила в результате ишемического типа ОНМК, в 2 (50%) случаях констатирована внезапная смерть и у 1 (25%) больного причиной смерти явилось онкологическое заболевание, выявленное после включения в исследование. Еще у 3 (1,7%) пациентов из общей группы в течении 12 месяцев развились эпизоды тромбозмболических осложнений ТИА/ОНМК. Анализ зависимости жестких конечных точек, таких как смерть и ТЭО с носительством генотипов полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 не выявил межгрупповые различия достоверного характера из-за малого количества конечных точек. Следует отметить, что в анализируемой группе из 172 больных наблюдалось неравномерное распределение сочетаний генотипов анализируемых полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1. Так, из 18 возможных сочетаний 5 вообще отсутствовало, еще 7 сочетаний были представлены лишь 1 – 3 больными, что существенно затрудняет статистическую обработку. Остальные 162 больных представляли

6 разновидностей различных сочетаний анализируемых полиморфизмов. Анализ частоты развития случаев ЧГ среди этих 6 групп выявил тенденцию учащения случаев ЧГ по мере увеличения вариантных форм полиморфизмов CYP2C9*2/*3 и G(-1639)A генов CYP2C9 и VKORC1. Так, при отсутствии вариантных аллелей по CYP2C9 и VKORC1 (*1/*1 и GG, n=35) частота ЧГ составила всего 34,3%. В группе больных носителей *1/*1 с появлением гетерозиготного AG генотипа (n=57) частота ЧГ увеличилась до 54,3%, а при сочетании дикого генотипа *1/*1 по CYP2C9*2/*3 с гомозиготным генотипом AA полиморфизма G(-1639)A гена VKORC1 частота ЧГ достигла 77,7%, в 2 раза превышая соответствующий показатель в первой группе (p<0,05). Максимальная же частота ЧГ наблюдалась в группе больных, имевших дефектные гетерогенные генотипы *1/*2 по CYP2C9*2 и гомогенные AA генотип по G(-1639)A гена VKORC1, достигший - 88,9% .

Необходимо отметить, что у 31(34%) из 91 больного с эпизодами ЧГ наблюдались так называемые малые кровотечения. Важно подчеркнуть, что установленная взаимосвязь между частотой развития ЧГ и носительством гетерозиготных и особенно гомозиготных полиморфизмов генов оказалась справедливой и по отношению случаев малых кровотечений. Так, у лиц с сочетанным носительством гомозиготных диких типов полиморфизмов *1/*1 и GG малые кровотечения наблюдались у каждого девятого (11%) больного, тогда как у лиц с гетерозиготной по CYP2C9*2 и гомозиготной по VKORC1 (n=9) малые кровотечения наблюдались в 3 раза чаще, у каждого третьего (33,3%).

В седьмой подглаве **«Анализ практической значимости алгоритмов расчетных доз варфарина у больных с постоянной формой ФП узбекской национальности»** на основе изучения различных ранее существующих формул по расчету поддерживающей дозы Вф (Sconce EA 2005, Hilman M 2005, Takahashi H 2006, Gadge 2006) и модифицируя их применением параметров и коэффициентов, полученных в результате анализа влияния генетических полиморфизмов CYP2C9*2/*3 и VKORC1 G(-1639)A на эффективность Вф, нами был создан собственный программный продукт «Определение суточной дозы Вф в профилактике ТЭО у больных с ФП». На основании которого получено свидетельство из агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан № DGU 04826. Отличительная сторона нашего программного продукта в том что, при его использовании выводится не только рекомендуемая начальная доза Вф, но и баллы по таким шкалам как CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, определяющих риск развития ТЭО и кровотечений, соответственно.

В основе разработанной программы формула расчета начальной дозы Вф выглядит следующим образом:

Начальная доза Вф (мг/сут) = EXP(0,385+0,498*(ППТ)+0,0083*(Возраст)-0,0075*(Пол)-0,113*(Паса)-0,208* CYP2C9*2-0,35* CYP2C9*3-0,3238*VKORC1(1639G>A)-0,0922*(Курение)+0,0664*(ТГВ/ТЭЛА)-0,341*(Амиодарон)-0,125*(Статин)-0,18*(НПВС)+0,378*O2).

К программе прилагается инструкция к применению, согласно которой площадь поверхности тела (ППТ) вычисляется по специальным номограммам или формуле, исходя из веса и роста пациента: $ППТ = \text{вес (кг)} \cdot 0.425 \times \text{рост (см)} \cdot 0.725 \times 0.007184$. Когда пациент принимает амиодарон или статины или другие препараты, потенцирующие действие Вф в формулу подставляется 1, если нет – 0. Если больной относится к европеоидной расе, в формулу необходимо подставить 1, для узбекской национальности 2, для представителей негроидной расы - 1; если расчет дозы Вф проводится для женщин, необходимо подставить 1, для мужчины- 0.

Проводим пример расчета поддерживающей дозы Вф (3 – рисунок): Больная М 71 год, узбекской национальности, ППТ -1.678, с носительством дикого генотипа полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и VKORC1 (1639 G>A), не курящая, в анамнезе отсутствует ТГВ/ТЭЛА, принимает амиодарон и статины.

Рисунок 3. Пример расчета поддерживающей дозы Вф и риск стратификаций ТЭО и кровоотечений по шкалам у больной М 71 год

Суммируя по формуле $=EXP(0,41+0,528*(1,678)+0,0083*(71)-0,0075*(1)-0,113*(2)-0,208*(1)-0,35*J5-0,3238*(1)-0,0922*(1)+0,00664*(0)-0,341*(1)-0,125*(1)-0,18*(0)+0,378*(2,5))$

Расчетная стартовая доза Вф определенная программой составила 3,48мг/сут, при этом в реальной практике поддерживающая доза Вф у пациентки составила 3,75мг/сут. Разница 0,26мг.

При подсчете у данной больной риски развития ТЭО и кровоотечений было выявлено следующее:

- при оценки риска тэо по шкале cha2ds2-vasc у больной выявлен высокий риск - 4 балла;

- по шкале оценки риска кровоотечений HAS-BLED также выявлен высокий риск кровоотечений – 3 балла;

Эти балы позволят обосновать пациенту целесообразность проведения АКТ и коррекции факторов риска кровоотечений..

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У 3/4 пациентов с ФП узбекской национальности (75,6%) выявлен «дикий» тип полиморфизма гена CYP2C9*2, а по полиморфизму CYP2C9*3 «дикий» тип имели преобладающее большинство (95,9%) обследованных.

2. Частота генотипов AA, AG и GG (дикий генотип) по полиморфному маркеру G(-1639)A гена VKORC1 у больных ФП узбекской национальности составляют 25,6%, 47,1% и 27,3%, соответственно.

3. Суточные и недельные дозы Варфарина, обеспечивающие должные уровни МНО, в группе больных с носительством *2-аллеля были достоверно ниже, чем в группе с носительством *1-аллеля полиморфизма CYP2C9*2 гена CYP2C9.

4. У больных с ФП узбекской национальности с носительством AA генотипа полиморфного маркера G(-1639)A гена VKORC1 случаи ЧГ встречались значительно чаще, а поддерживающая доза Варфарина была наименьшей, чем в группах сравнения AG и GG.

5. При носительстве больным комбинации «диких» генотипов полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 требуется наибольшая доза Вф, а при носительстве дефектных гомозиготных генотипов наименьшая стартовая/поддерживающая дозы Вф.

6. Наибольшие значения TTR (Ср 60%) обеспечивающие максимальную защиту от ТЭО выявлены в группе больных с носительством сочетаний (комбинаций) диких генотипов полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1. По мере увеличения вариантных форм полиморфизмов G(-1639)A и CYP2C9*2/*3 генов VKORC1 и CYP2C9 учащаются случаи развития ЧГ и малых кровотечений на фоне АКТ.

7. При использовании методов генотипирования в подборе дозы Варфарина обеспечивается большая безопасность, меньшие сроки достижения рекомендуемых значений МНО, снижается количество кровотечений и улучшается эффективность антикоагулянтной терапии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.26.04.2018. Tib.64.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

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

IRISOV DJAMSHID BAHODIROVICH

**POLYMORPHISM OF GENES CYP2C9 AND VKORC1 AND THEIR
IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF WARFARIN IN UZBEK
PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

14.00.06 – Cardiology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. 2017.2.PhD/Tib200.

Doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology

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

Scientific consultant:	Zakirov Nodir Uzuevich Doctor of Medicine
Official opponents:	Kamilova Umida Kabirovna Doctor of Medicine, Professor Abdullaeva Charos Abdujalilovna Doctor of Medicine
Leading organization:	National Center for Cardiology and Therapy them. M. Mirrahimov (Republic of Kyrgyzstan)

The defence of the doctoral dissertation will be held on «____» _____ 2019, at ____ at the meeting of the Scientific Council number Dsc.26.04.2018. Tib.64.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (Address: 4, Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Tel./Fax (99871) 234-16-67, e-mail: infocardiocenter@uz).

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

The abstract of dissertation was distributed on «____» _____ 2019.

(Registry record № _____ dated «____» _____ 2019).

R.D. Kurbanov
Chairmen of the Scientific Council on
Award of the Scientific Degrees, Doctor of
Medicine, Professor, Academician

G.U. Mullabaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medicine

A.B. Shek
Chairmen of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of the
Scientific Degree of Doctor of Science,
Doctor of Medicine

INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

The aim of the research was to develop the principles of selecting an effective and safe dose of warfarin for the prevention of thromboembolic complications on the basis on research of the prevalence of polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes and their impact on the clinical efficacy of warfarin in Uzbek patients with AF.

The tasks of the research:

Determination of the frequency of occurrence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms of the CYP2C9 gene in patients with AF of Uzbek nationality;

The study of the frequency of occurrence of the polymorphic marker VKORC1 gene G(-1639)A in patients with AF of Uzbek nationality;

Evaluation of the relationship of selected doses of warfarin, depending on the carriage of allelic variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 of the CYP2C9 gene;

Identify the relationship of selected doses of warfarin, depending on the carrier G(-1639)A of the polymorphic marker VKORC1 gene;

Determine the relationship between carriers of allelic variants of CYP2C9*2/*3 of the CYP2C9 gene and G(-1639)A of the polymorphic marker of the VKORC1 gene and the development of excessive hypocoagulation in patients receiving warfarin;

Development of algorithms for calculation of warfarin doses in patients with a long-existing AF of Uzbek nationality;

The object of the research was 172 patients with AF of Uzbek nationality who were hospitalized at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology with subsequent outpatient observation.

Scientific novelty of the research consists of the following:

the frequency of occurrence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 polymorphisms of the CYP2C9 gene and the G(-1639)A polymorphism of the polymorphic marker of the VKORC1 gene in patients with Uzbek-born AF were evaluated for the first time;

in individuals with AF of Uzbek nationality have demonstrated the dependence of supporting daily and weekly doses of warfarin, providing proper levels of INR, development of excessive hypocoagulation episodes with carriage of CYP2C9*2/*3 CYP2C9 and G(-1639)A polymorphisms of the VKORC1 gene;

The effect of the combined carriage of CYP2C9*2/*3 and G(-1639)A polymorphic marker of the VKORC1 gene on the efficacy of anticoagulant therapy and the risk of excessive hypocoagulation developing has been evaluated;

Based on the data of genotyping for CYP2C9*2/*3 and G(-1639)A polymorphisms of the CYP2C9 and VKORC1 genes, developed a new software product evaluating the efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with AF of Uzbek nationality.

Implementation of the research results. Based on the obtained results of the study of the effect on polymorphism of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin effectiveness in patients with Uzbek nationality in AF:

Approved and implemented a methodical recommendation on the topic «Determination of the daily dose of warfarin in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation» (Conclusion of the Ministry of

Health of the Republic of Uzbekistan of 03.05.2019, №8 H-3/61). The implementation of the data developed in these recommendation allow to choose an effective and safe dose of warfarin, thereby reducing thromboembolic complications frequency, in particular of ischemic stroke and the risk of bleeding.

The obtained results of the study of the influence of genetic factors on the efficacy and safety of warfarin in patients with AF of the Uzbek nationality were introduced into clinical practice, in particular in the practice of Samarkand and Syrdarya regional cardiology clinics (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 03.05.2019, No. 8 N-z/61). The results of the implementation made it possible to optimize risk stratification, selection of a safe and effective dose of warfarin in patients with AF, improve the quality of life, reduce the level of disability, the risk of thromboembolic complications and bleeding, and also reduce re-hospitalizations.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 main chapters and list of cited literature. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: риск стратификация тромбоэмболических осложнений и контроль эффективности //Медицинский журнал Узбекистана. – 2011. – №1. – С. 59-64 (14.00.00; №8).
2. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. О новой шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. //Терапевтический вестник Узбекистана. – 2011. – №1. – С. 37-42 (14.00.00; №7).
3. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Кеворков А.Г., Хусанов Ш.С. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на эффективность варфарина у больных узбекской национальности с длительно с длительно существующей фибрилляцией предсердий. //Журнал «Медицинские новости» Республика Беларусь. – 2012. – №9. – С. 35-38 (14.00.00; №82).
4. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б. Особенности титрования доз варфарина при длительно существующей фибрилляции предсердий с учетом генотипирования VKORC1 у лиц узбекской национальности //Терапевтический Вестник Узбекистана. – 2015.-№4. – С.13-17 (14.00.00; №7).
5. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Дж.Б. Влияние функционального класса сердечной недостаточности на терапевтические дозы варфарина и частоту развития гипокоагуляции. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2016. – №2-3. – С. 18-24 (14.00.00; №7).
6. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Дж.Б., Ганиев Т.З., Режаббоев Х.А. Адекватность антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – 2017. – №1. – С. 10-14. (14.00.00; №17).
7. Kurbanov R.D., Zakirov NU., Irisov D., Ganiev T., Kuchkarov H. Prehospital antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The European Science Rreview. – 2017. 7-8, – С. 27-30 (14.00.00; №19).
8. Кучкаров Х.Ш., Ирисов Дж.Б. Зокиров Н.У. 15 йилдан ортик давом этган булмачалар фибрилляциясининг «доимий» турида синус мароми тикланиши мумкинми?! (клиник кузатув). Кардиология Узбекистана. – 2017. – 1 (43). – С. 79-83 (14.00.00; №10).
9. Закиров Н.У., Ганиев Т.З., Ирисов Д.Б., Кучкаров Х.Ш. Распространенность полиморфизма гена rs2200733 на хромосоме 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий узбекской национальности. Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – 2018. – № 3 (92). – С.105-111 (14.00.00; №17).

II бўлим (II часть; II part)

10. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Хусанов Ш.С., Ирисов Д.Б. Клинические и морфофункциональные предикторы развития потенциально злокачественных желудочковых аритмий у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Журнал «Сердце». Том 11, №1 (63), – 2012. – С. 30-33

11. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Курбанов Р.Д. Информативность шкалы «HAS-BLED» в прогнозировании риска развития чрезмерной гипокоагуляции/кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий. Журнал «Клиническая фармакология и терапия» 2013, том 22, номер 5. Россия. – С. 30-33.

12. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. Прогнозирование развития тромбоэмболических осложнений у больных с длительно существующими формами фибрилляции предсердий. Журнал «Евразийский кардиологический журнал».1/2014г. Россия. – С. 90-94.

13. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б. Курбанов Р.Д тахрири остида. Бўлмачалар фибрилляцияси билан хасталанган беморларда тромбоэмболик асоратлар профилактикаси самарасини оширишда тавсия этилган хавф шкалалари хақида. Шифокорларга амалий кулланма. Тошкент «Истиклол нури», 2015. 32 бет.

14. Ирисов Дж.Б., Закиров Н.У. Бўлмачалар фибрилляциясида тромбоэмболик асоратлар профилактикаси муаммолари. Услубий қўлланма. Тошкент – 2017 йил.

15. Ирисов Дж.Б., Закиров Н.У., Курбанов Р. Д. Определение суточной дозы варфарина в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Методические рекомендации. Ташкент 2018г. – С43.

16. RD. Kurbanov; NU. Zakirov; D. Irisov; SHS. Khusanov. Assesment of thromboembolic complications risk in patients with atrial fibrillation. European Journal of Heart Failure Supplements (2011) 10, S60–S104 doi:10.1093/eurjhf/hsr005. S -65.

17. RD. Kurbanov; NU. Zakirov; SHS. Khusanov; D. Irisov. Heart failure functional class and risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. European Journal of Heart Failure Supplements (2011) 10, S60-S104. doi:10.1093/eurjhf/hsr005

18. Хусанов Ш.С., Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б. Выявляемость потенциально злокачественных желудочковых аритмий при постоянной форме фибрилляции предсердий ревматической этиологии. Кардиология Узбекистана №1-2/2011. – С.101-102

19. Ирисов Д.Б., Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Хусанов Ш.С. Сравнительный анализ CHADS2 и CHA2DS2VASc в оценке риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана №1-2/2011. Стр-94.

20. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б, Хусанов Ш.С. Выявляемость потенциально злокачественных желудочковых аритмий при постоянной форме фибрилляции предсердий ишемической этиологии. «Кардиология в Беларуси» №5 (18), 2011. – С. 15-16.

21. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. Результаты применения новой шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений CHA2DS2VASc у больных с длительно существующей фибрилляцией предсердий. «Кардиология в Беларуси» №5 (18), 2011. – С.16-17
22. Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Хусанов Ш.С., Ирисов Д.Б. Динамика желудочковых аритмий на фоне пульс урязающей терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Терапевтический вестник Узбекистана. №2-3. 2011г. – С.64-65.
23. Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. Состояние антикоагулянтной терапии у больных с ревматическим поражением клапанов сердца, осложненной фибрилляцией предсердий, на догоспитальном этапе. Терапевтический вестник узбекистана. №2-3. 2011г. – С.65-66.
24. Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. Состояние антикоагулянтной терапии у больных с длительно существующей формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. Терапевтический вестник узбекистана. №2-3. 2011г. – С.73
25. Ирисов Д.Б., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Хусанов Ш.С. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на эффективность варфарина у больных узбекской национальности с длительно существующей ФП. Кардиология Узбекистана №1-2. 2012г. – С.135
26. Ирисов Д.Б., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Хусанов Ш.С. Особенности титрования доз варфарина при длительно существующей фибрилляции предсердий в зависимости от выраженности сердечной недостаточности. Кардиология Узбекистана №1-2. 2012г. –С.195-196
27. Irisov DB, Kurbanov RD, Zakirov NU, Khusanov SS. Influence of CYP2C9 gene polymorphysm on warfarin efficacy in uzbek patients with long term atrial fibrillation. First Korean-Uzbek scientific medical seminar. 24-26 may 2012. Books of abstracts. P-46.
28. Zakirov NU, Kurbanov RD, Irisov DB, Husanov SS. Features of warfarin dose titration in long term atrial fibrillation depending on the severity of heart failure. Heart Failure congress – 2012. Сербия. European Journal of Heart Failure Supplements (2012) 11, S239–S286. doi:10.1093/eurjhf/hss017
29. Zakirov NU, Kurbanov RD, Irisov DB, Kevorkov AG, Khusanov SS. Influence of CYP2C9 gene polymorphysm on warfarin efficacy in Uzbek patients with long term atrial fibrillation. ESC congress – 2012. Munich Germany 25-29 august. European Heart Journal. Volume 33. Abstract Supplement. P. 61.
30. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С., Азизов Ш.К. Влияния тяжести сердечной недостаточности на терапевтические дозы варфарина и частоту развития гипокоагуляции. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. –С.251.
31. Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Ирисов Д.Б., Кеворков А.Г., Азизов Ш.К. Полиморфизм гена CYP2C9 и его влияние на состояние гипокоагуляции у больных с фибрилляцией предсердий узбекской национальности. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. стр 163.

32. Zakirov NU, Kurbanov RD, Irisov DB, Khusanov SS. Features of warfarin dose titration in Uzbek patients with long term atrial fibrillation depending on the severity of heart failure. Turkic World Cardiology Congress. 2012 Program of congres. p. 36.

33. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на частоту развития гипокоагуляции у больных с фибрилляцией предсердий узбекской национальности учетом базисной терапии. «Терапевтический вестник Узбекистана» №2-3, 2012. –С.66-67.

34. Закиров Н.У., Хусанов Ш.С., Ирисов Д.Б. Влияние различных схем пульсурежающей терапии на толерантность к физической нагрузке у больных с постоянной формой ФП. «Терапевтический вестник Узбекистана» №2-3, 2012. – С. 67-68.

35. Zakirov NU., Kurbanov RD., Irisov D.B., Ganiyev TZ. Influence of a functional classes of heart failure on HAS-BLED score levels and the incidence of hypocoagulation/bleedings. HEART FAILURE 2013. European Journal of Heart Failure Supplements (2013) 12, S73–S325. doi:10.1093/eurjhf/hst009.

36. Закиров Н.У., Хусанов Ш.С., Ирисов Д.Б. Влияние различных схем пульсурежающей терапии на качество жизни больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана №2. 2013г – С.190.

37. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б. Полиморфизм гена CYP2C9 и его влияние на состояние гипокоагуляции у больных с фибрилляцией предсердий узбекской национальности с позиции аллельного анализа. Кардиология Узбекистана №2. 2013г – С.219.

38. NU. Zakirov, RD. Kurbanov, D. Irisov, TZ. Ganiyev, N. Rejaboev. Features of warfarin dose titration in long-term atrial fibrillation according to VKORC1 genotyping and severity of heart failure. European Journal of Heart Failure Supplements (2015) 17. (Suppl. 1) P177

39. Ганиев Т.З., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Ирисов Д.Б. Сравнительная оценка прогностической значимости шкал CHADS2 и HATSH при прогрессировании пароксизмальной фибрилляции предсердий. Съезд кардиологов Узбекистана 2015. Кардиология Узбекистана №2. 2015г. – С.22

40. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Ганиев Т.З.. Особенности титрования доз варфарина при длительно существующей фибрилляции предсердий с учетом генотипирования VKORC1 у лиц узбекской национальности. Тезисы национального конгресса кардиологов 2015г. – С. – 258

41. Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Ганиев Т.З., Ирисов Д.Б. Прогностическая значимость шкалы CHADS2 и HATSH в прогрессировании пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Тезисы национального конгресса кардиологов 2015г. – С. – 267

42. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Ганиев Т.З. Особенности титрования доз варфарина при длительно существующей фибрилляции предсердий с учетом генотипирования VKORC1 и тяжестью сердечной недостаточности. Кардиология Узбекистана №2/2015 – С.183.

43. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Пулатов А.А., Шарипов Н.Ф., Реджабоев Х.А. Адекватность догоспитальной антитромбоцитарной терапии у больных с фибрилляцией предсердий. Кардиология Узбекистана №2 (36) 2015 стр 184.
44. TZ. Ganiev, NU. Zakirov, RD. Kurbanov, D. Irisov. Risk factors of the atrial fibrillation progression in patients with recurrent atrial fibrillation. Кардиология Узбекистана №1-2/2016 – С.271.
45. TZ. Ganiev, NU. Zakirov, RD. Kurbanov, D. Irisov. Risk factors of the atrial fibrillation progression in patients with recurrent atrial fibrillation. European Journal of Heart Failure. Volume 18 (2016) Supplement 1/ P 468.
46. Ганиев Т.З., Закиров Н.У., Ирисов Дж.Б. Оценка догоспитальной антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в специализированный стационар. Евразийский кардиологический журнал. 3/2016. – С.122-123
47. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Кеворков А.Г. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9*2/*3 и VKORC1 на развитие чрезмерной гипокоегуляции у больных с фибрилляцией предсердий узбекской национальности. Кардиология Узбекистана №2 (48) 2018 – С.150-151.
48. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Кеворков А.Г. Взаимосвязь между выраженностью сердечной недостаточности и риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от пола. Кардиология Узбекистана 2018 №2 (48) – С.164-165
49. Ирисов Дж.Б., Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Кеворков А.Г. Взаимосвязь между выраженностью сердечной недостаточности и риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от пола. Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта. «Терапевтический вестник Узбекистана» №3, 2018. – С. 22.
50. Ирисов Дж.Б., Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Кеворков А.Г. Анализ двух режимов дозирования стартовой терапии варфарином у больных с длительно существующей фибрилляцией предсердий. Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта. «Терапевтический вестник Узбекистана» №3, 2018. – С. 23.

Автореферат «Ўзбекистон кардиологияси» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (18.06.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: 19.06.2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитуроюда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,75. Адади: 100. Буюртма: № 77.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.