

8D10102 - «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы
PhD дәрежесіне ізденуші Касимова Асель Аленовнаның
**«Жедел коронарлық синдроммен жүрекше фибрилляциясы бар науқастарда
тері арқылы коронарлық араласулардан кейін ишемиялық және
геморрагиялық жағдайлардың болжамдық көрсеткіштері» тақырыбындағы
диссертациялық жұмысына**

АННОТАЦИЯ

Жұмыстың өзектілігі:

Қазіргі таңда жүрек-қантамыр аурулары (ЖҚА) халық өлім-жітімі құрылымында жетекші орындардың бірін иеленіп отыр. Эндovasкулярлық араласулар кардиология саласында жаңа кезеңнің басталуына себеп болып, ишемиялық жүрек ауруын (ИЖА) емдеудің мүмкіндіктерін айтарлықтай кеңейтті. Алайда, тері арқылы коронарлық араласудың (ТКА) кең таралуы қайталама жағымсыз жүрек-қантамырлық асқынулар (ЖЖҚА) мәселесінің өзектілігін арттырып отыр.

Жүрек ишемиялық ауруымен (ЖИА) ауыратын науқастардың шамамен 10%-ында жүрекше фибрилляциясы (ЖФ) анықталады. Жүрекше фибрилляциясы бар науқастардың 30%-дан астамында қатар жүретін жүрек ишемиялық ауруы кездеседі, ал 20–25%-ы тері арқылы коронарлық араласуды (ТКА) қажет етеді.

Әдеби деректер мен Еуропалық кардиологтар қоғамының (ESC, 2023) ұсынымдарына сәйкес, жүрекше фибрилляциясынан зардап шегіп, тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) жасалған науқастарға қосарланған антитромботикалық терапия (ҚАТТ) тағайындау ұсынылады. Бұл терапия инсульттің алдын алу үшін бекітілген дозадағы ауыз арқылы қабылданатын антикоагулянтты (АҚА) және антиагрегантты біріктіріп қолдануды қамтиды. Клиникалық зерттеулерде антиагрегант ретінде ең жиі қолданылған препарат — клопидогрель, ол 90%-дан астам жағдайда таңдалған.

Жедел коронарлық синдроммен (ЖКС) және жүрекше фибрилляциясымен (ЖФ) қатар жүретін науқастарда емдеу ерекше тәсілді қажет етеді. Бұл жағдайда инсульттің алдын алу мен стент тромбозының қаупін төмендету арасында тепе-теңдік сақтап, қан кету қаупін барынша азайту маңызды.

Қан кету қаупін төмендетіп отырып, қажетті антитромботикалық әсерге қол жеткізу үшін ем тактикасы әрбір науқасқа жекелей тағайындалуы тиіс, яғни қан кету мен тромбоз қаупінің арақатынасы ескерілуі қажет.

P2Y12-рецепторларының блокаторларына терапевтік жауаптың өзгермелілігі қазіргі таңда маңызды мәселелердің бірі болып қалып отыр. Науқастардың шамамен 20–40%-ы бұл препараттарға төмен жауап береді, ал қан кету қаупі 11%-ға дейін жетеді. Жауаптың вариабельділігін анықтайтын негізгі факторлардың бірі

- генетикалық бейімділік, атап айтқанда, клопидогрельдің метаболизміне әсер ететін *CYP2C19* генінің полиморфизмдерінің болуы.

Жүрекше фибрилляциясынан (ЖФ) кейін тері арқылы коронарлық араласу (ТКА) жүргізілген науқастарға арналған антитромботикалық терапияның өзекті мәселелері – оның қауіпсіздігі мен тиімділігі болып табылады.

Осыған байланысты, қауіпсіздігі жоғары әрі тиімді емдеу режимдерін таңдау – ғылыми зерттеулер мен кәсіби талқылаулардың негізгі бағыттарының біріне айналып отыр, бұл тақырыптың өзектілігін айғақтайды.

Бұл жұмыс «Семей медицина университеті» КеАҚ-ның ғылыми-педагог кадрларының стартап-жобаларын гранттық қаржыландыру аясында 2022–2025 жылдарға арналған «Жағдайласқан аурулары бар жедел коронарлық синдромнан кейін тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда антитромботикалық терапияны жетілдіру» тақырыбындағы ғылыми жоба шеңберінде орындалды.

Сондай-ақ, ҚР ҒЖБМ Ғылым комитетінің 2024–2026 жылдарға арналған «Жас ғалым» жобасы аясында жас зерттеушілердің ғылыми зерттеулерін гранттық қаржыландыру арқылы қолдау тапты. Жобаның тақырыбы – ИРН AP22688229 «Жүрекше фибрилляциясынан кейін тері арқылы коронарлық араласу жүргізілген науқастарда антитромботикалық терапияның қауіпсіздігі мен тиімділігі

Зерттеудің мақсаты:

Жедел коронарлық синдромы мен жүрекшелердің фибрилляциясынан кейінгі тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастардағы қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғалардың болжамын клинико-зертханалық деректерді, тромбоциттер функциясын және генотиптеуді кешенді бағалау негізінде жақсарту.

Зерттеудің міндеттері:

1. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелер фибрилляциясынан кейін тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда жүрек-қантамырлық асқынулардың жиілігін анықтау, сондай-ақ олардың дамуының клинико-зертханалық факторларын айқындау.
2. Зерттелетін популяцияда тромбоциттердің қалдық реактивтілігін, *CYP2C19* генінің полиморфизмдері (*CYP2C192 (G681A)*, *CYP2C193 (Trp212Ter)*) тасымалдаушылығының таралуын және олардың корреляциялық байланыстарын анықтау.
3. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелер фибрилляциясынан кейін тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда ишемиялық және геморрагиялық асқынулардың даму қаупін болжауға арналған прогностикалық шкалаларды құрастыру (тромбоциттер функциясын тестілеу және фармакогенетикалық талдауды қоса отырып).

4. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелер фибрилляциясынан кейін тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда антитромботикалық терапияға дербестендірілген тәсілдің алгоритмін әзірлеу.

Зерттеу объектісі мен пәні

Зерттеу объектісі – жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастар.

Зерттеу пәні – осы санаттағы науқастарда қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғалардың (ишемиялық және геморрагиялық) дамуына әсер ететін клинико-зертханалық көрсеткіштер, тромбоциттер функциясының параметрлері және генетикалық факторлар, сондай-ақ антитромботикалық терапияға дербестендірілген тәсілдің тиімділігі.

Зерттеу әдістері

Зерттеліп отырған науқастар тобында тромбоциттердің қалдық реактивтілігі (ТҚР) мен агрегация қисығы астындағы ауданды (AUC) бағалау Helena BioSciences компаниясының AggRAM агрегометрі көмегімен жүргізілді. *CYP2C192* және *CYP2C193* полиморфизмдерінің тасымалдануын нақты уақыт тәртібінде жүретін полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен анықтады. Генотиптеу жұмыстары Алматы қаласындағы «TreeGene» ПТР зертханасының базасында жүргізілді.

Қайталама ишемиялық оқиғалар тіркелген науқастарда терапияға бейімділікті бағалау үшін Мориски-Гриннің валидацияланған сауалнамасы қолданылды. Бір жылдық бақылау кезеңінде тіркелген халық регистрі (ТХР) деректері негізінде өмір сүру көрсеткіштерінің салыстырмалы талдауы жүргізілді.

Статистикалық деректерді өңдеу Excel, SPSS және STATTECH бағдарламалары көмегімен жүзеге асырылды, айырмашылықтардың дұрыстығын бағалау критерийлері есептеліп, болжамдық модельдер құрылды.

Ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастардағы қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғалардың предикторлары анықталды. Авторлық куәлік № 37342 (Қосымша А).

Алғаш рет жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар науқастарда тері арқылы коронарлық араласудан кейін *CYP2C19* генінің полиморфизмдері (*CYP2C192* (*G681A*), *CYP2C193* (*Trp212Ter*)) тасымалдаушылығының жиілігі және олардың клопидогрел қабылдау аясындағы тромбоциттердің қалдық реактивтілігімен корреляциялық байланыстары анықталды. Авторлық куәлік № 56877 (Қосымша А).

Алғаш рет жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар науқастарда чрескожды коронарлық араласудан кейін ишемиялық және геморрагиялық асқынулар қаупін бағалауға арналған прогностикалық шкалалар жасалды. Енгізу актісі (Қосымша Б).

Алғаш рет жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар науқастарда чрескожды коронарлық араласудан кейін антитромботикалық терапияға дербестендірілген тәсілдің алгоритмі әзірленді. Бұл алгоритм клинико-зертханалық көрсеткіштердің кешенді бағасына, тромбоцит функциясын тестілеуге және CYP2C19 генінің аллельдік варианттарын (CYP2C192 (G681A), CYP2C193 (Trp212Ter)) фармакогенетикалық талдауына негізделді.

Практикалық маңыздылығы:

1. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда антитромботикалық терапияға дербестендірілген тәсілдің алгоритмі әзірленіп, клиникалық практикаға енгізілді. Бұл алгоритм клинико-зертханалық көрсеткіштердің кешенді бағасына, тромбоциттер функциясын тестілеуге және CYP2C19 генінің полиморфизмдерін (CYP2C192 (G681A), CYP2C193 (Trp212Ter)) фармакогенетикалық талдауына негізделген. Енгізу актісі (Қосымша Б).
2. Әзірленген алгоритм антитромботикалық терапияның эскалациясы мен деэскалациясын жүзеге асыру үшін қолданылып, тромбоциттердің қалдық реактивтілігінің деңгейіне және науқастың генетикалық ерекшеліктеріне байланысты антитромботикалық емдеу сызбаларының қарқындылығы мен ұзақтығын дербес таңдауды қамтамасыз етті. Енгізу актісі (Қосымша Б).
3. Ишемиялық және геморрагиялық асқынулар қаупінің прогностикалық шкалалары ем нәтижелерін болжауға, сондай-ақ 12 айлық бақылау кезеңінде терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігінің динамикалық бағасын жүргізуге мүмкіндік берді. Енгізу актісі (Қосымша Б).
4. Зерттеу нәтижелері Семей медицина университетінің университеттік госпиталі мен Семей қаласының Жедел медициналық жәрдем ауруханасының кардиологиялық бөлімшелерінің клиникалық тәжірибесіне енгізілді. Енгізу актісі (Қосымша Б).

«Қорғауға ұсынылатын диссертациялық зерттеудің негізгі тұжырымдары

1. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғалардың дамуының клинико-зертханалық предикторлары анықталды.

2. Клопидогрел қолдану кезінде тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі CYP2C192 (G681A) және CYP2C193 (Trp212Ter) ген полиморфизмдерінің тасымалдаушылығымен айқын байланысқан.

3. Тромбоциттер функциясын тестілеу мен фармакогенетикалық талдауды қамтитын әзірленген прогностикалық шкалалар жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда ишемиялық және геморрагиялық асқынулардың даму қаупін бағалауға және терапияны дербестендіруге мүмкіндік береді.

4. Антитромботикалық терапияға дербестендірілген тәсіл алгоритмін қолдану жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғалардың жиілігінің төмендеуімен ассоциацияланған.

Қорытынды:

1. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарда қолайсыз жүрек-қантамырлық оқиғалардың жиілігі 40,2% құрады, оның ішінде 25% – ишемиялық, 15,2% – геморрагиялық асқынулар.

Ишемиялық оқиғалармен ассоциацияланған факторлар: бұрынғы миокард инфаркті (ОШ 0,158; 95% ДИ 0,052–0,477; $p=0,001$), ProBNP жоғары деңгейі (ОШ 1,0; 95% ДИ 1,00–1,00; $p=0,003$), сол жақ қарыншаның фракциясының төмендеуі (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,84–0,95; $p<0,001$), шумақтық сүзілу жылдамдығының төмендеуі (ОШ 0,893; 95% ДИ 0,837–0,952; $p<0,001$), тромбоциттер санының жоғарылауы (ОШ 1,013; 95% ДИ 1,004–1,021; $p=0,003$).

Геморрагиялық асқынулардың даму қаупін арттыратын факторлар: ер жынысы (ОШ 8,13; 95% ДИ 1,01–65,33; $p=0,030$), белсенді шылым шегу (ОШ 4,44; 95% ДИ 1,36–14,50; $p=0,020$), анемия болуы (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99; $p=0,039$), антикоагулянттарды қабылдау (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,30–4,87; $p=0,007$) және ХҚҚ-ның (МНО) жоғары мәндері (ОШ 3,10; 95% ДИ 1,25–7,68; $p=0,016$).

2. Осы санаттағы науқастарда CYP2C192 және CYP2C193 полиморфизмдерін тасымалдаушылық жиілігі 34,2% құрады. Клопидогрел қабылдау аясында тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі CYP2C19*1/2 және CYP2C192/*2 генотиптерін тасымалдаумен сенімді байланыста болды ($p<0,001$).

3. Клопидогрелмен қос антитромботикалық терапия аясында қолайсыз оқиғалардың тәуелсіз предикторлары анықталды:

– Ишемиялық оқиғалар: сол жақ қарыншаның фракциясының төмендеуі (ОШ 0,814; 95% ДИ 0,684–0,943; $p=0,001$), креатинин деңгейінің жоғарылауы (ОШ 0,741; 95% ДИ 0,569–0,914; $p=0,014$), тромбоциттер санының жоғарылауы (ОШ 0,876; 95% ДИ 0,746–1,000; $p<0,001$), тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,08–1,26; $p<0,001$), агрегация қисығы астындағы ауданның (AUC) ұлғаюы (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,02–1,08; $p<0,001$), D-димердің жоғарылауы (ОШ 0,770; 95% ДИ 0,595–0,944; $p=0,006$), CYP2C19 полиморфизмін тасымалдаушылық (ОШ 6,03; 95% ДИ 2,12–17,17; $p=0,001$).

– Геморрагиялық асқынулар: гемоглобин деңгейінің төмендеуі (ОШ 0,880; 95% ДИ 0,764–0,997; $p<0,001$), тромбоциттер санының азаюы (ОШ 0,793; 95% ДИ 0,649–

0,937; $p=0,001$), СКД-ЕРІ бойынша СКФ төмендеуі (ОШ 0,737; 95% ДИ 0,623–0,851; $p=0,010$), тромбоциттердің төмен қалдық реактивтілігі (ОШ 0,919; 95% ДИ 0,768–1,000; $p<0,001$), АУС төмендеуі (ОШ 0,906; 95% ДИ 0,789–1,000; $p<0,001$), сол жақ қарыншаның фракциясының төмендеуі (ОШ 0,704; 95% ДИ 0,589–0,818; $p=0,027$).

Геморрагиялық асқынулардың даму қаупін бағалайтын модель құрамына келесі көрсеткіштер кірді: СКЛФ-ның төмендеуі ($p=0,027$), тромбоциттер санының төмендігі ($p=0,001$), гемоглобин деңгейінің төмендігі ($p<0,001$), шумақтық сүзілу жылдамдығының (ШСЖ) төмендеуі ($p=0,010$), 10 мкг/мл АДФ әсерінен ТКР-ның төмен деңгейі ($p<0,001$), агрегация қисығы астындағы аудан (АУС) ($p<0,001$). Бұл модельдің сезімталдығы — 90,9%, ерекшелігі — 98,4% ($p<0,001$).

4. Клиникалық қауіп факторларының кешенді бағасына, тромбоциттердің қалдық реактивтілігіне және науқастардың генетикалық профиліне негізделген антитромботикалық терапияға дербестендірілген тәсіл алгоритмін қолдану қолайсыз клиникалық оқиғалардың жиілігінің төмендеуімен және 12 айлық бақылау кезеңінде өлім жағдайларының болмауымен ассоциацияланды ($p<0,001$).

Практикалық ұсыныстар

1. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар науқастарды тері арқылы коронарлық араласудан кейін ишемиялық және геморрагиялық асқынулардың даму қаупі бойынша стратификациялау және антитромботикалық терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігін 12 ай бойы динамикалық бақылау үшін тромбоциттер функциясын тестілеуді және фармакогенетикалық талдауды қамтитын прогностикалық шкалаларды қолдану.
2. Антитромботикалық терапия сызбаларының қарқындылығы мен ұзақтығын тромбоциттердің қалдық реактивтілігі деңгейі және CYP2C19 генетикалық профиліне байланысты эскалациялау немесе дезэскалациялау үшін әзірленген алгоритмді пайдалану.
3. Жедел коронарлық синдромы және жүрекшелердің фибрилляциясы бар, тері арқылы коронарлық араласу жасалған науқастарды жүргізудің стандартты хаттамаларына тромбоциттердің қалдық реактивтілігін бағалауды және фармакогенетикалық тестілеуді енгізу – терапияны оңтайландыруға және қолайсыз жүрек-қан тамырлық оқиғалардың жиілігін төмендетуге мүмкіндік береді.