

На правах рукописи

Бородина Ирина Эдуардовна

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
И СТРУКТУРА ОРГАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
ПРИ АРТЕРИИТЕ ТАКАЯСУ**

3.1.27. Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Попов Артем Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шилкина Наталия Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Егорова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления отдела системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 16 февраля 2024 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина Ирина Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Артериит Такаясу (АТ) – системный васкулит крупных сосудов. Как правило, АТ развивается у пациентов моложе 50 лет и характеризуется васкулитом, часто гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей (Бокерия и др., 2013).

Несмотря на имеющиеся исследования, заболевание остается в ряду недостаточно изученных. Важное социальное значение имеет тот факт, что АТ чаще всего поражает людей трудоспособного возраста, зачастую еще не реализовавших свой репродуктивный потенциал.

В структуре летальности пациентов, страдающих АТ, превалируют сердечно-сосудистые причины: острые нарушения мозгового кровообращения (Mendez et al., 2013), инфаркт миокарда (Park et al., 2017;), тромбоэмболия легочных артерий (Sharma et al., 1998), разрыв аневризм крупных сосудов (Mirouse et al., 2018), внезапная коронарная смерть (Hlavaty et al., 2015), сердечная недостаточность (Li et al., 2016), мезентериальный тромбоз (Mirouse et al., 2018), а также послеоперационные осложнения (Li et al., 2016) и онкологические заболевания (Park et al., 2017).

Для артериита Такаясу характерен высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, особенно тромботических осложнений (Alibaz-Oner, Koster, Unal et al., 2017).

В последние годы для более точной оценки риска тромботических осложнений изучается значимость выявления полиморфизмов генов наследственной тромбофилии (ГТ). Наследственная тромбофилия относится к гетерогенной группе наследственных и приобретенных состояний со склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови. ГТ включает артериальный, артериолярный, микроциркуляторный (капиллярное русло), венозный и смешанный (повреждение различных типов вен) тромбозы (Васильев и др., 2013). Имеются единичные сообщения о сочетании АТ с генетическими тромбофилиями. Описаны случаи ассоциации артериита Такаясу и мутации Лейдена (Shin et al., 1999). Однако исследований, посвященных распространенности и роли полиморфизмов генов гемокоагуляции в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с АТ, обнаружить не удалось.

Неспецифичность и разнообразие клинических симптомов, отсутствие у врачей настороженности по отношению к АТ могут приводить к ошибочной

диагностике: фибромышечной дисплазии сосудов, атеросклеротического поражения артерий (несмотря на молодой возраст пациентов), инфекционных, неопластических процессов. Частота ошибочных диагнозов при первичном осмотре достигает 80,7% (Покровский и др., 2002). Диагноз АТ в 80% случаев ставится лишь через 2–11 лет со времени появления первых симптомов заболевания (Чихладзе и др., 2008; Ringleb et al., 2005). Между тем позднее начало лечения АТ повышает риски осложнений, стойкой утраты трудоспособности и смерти. Ранний диагноз и своевременное начало лечения являются одной из парадигм современной ревматологии. Разработано понятие «окна возможностей», предусматривающее максимальное сокращение срока от дебюта первых симптомов заболевания до инициации болезнь-модифицирующей терапии (Burgers et al., 2019; Cush et al., 2007). Длительный срок от начала первых симптомов до начала терапии может являться неблагоприятным прогностическим фактором практически для всех заболеваний внутренних органов.

Все вышеизложенное определяет актуальность проблемы изучения факторов, влияющих на прогноз и течение артериита Такаюсу.

Степень разработанности темы исследования. Многообразие клинических проявлений АТ определяет сложность как при верификации заболевания, так и дифференциальную диагностику с другими нозологиями. Неспецифичность клинической картины при АТ приводит к поздней диагностике, прогрессированию заболевания, позднему началу терапии и развитию инвалидизирующих осложнений. Вовлечение внутренних органов в патологический процесс при АТ может привести к необратимым последствиям или ухудшению прогноза заболевания.

С учетом поражения артерий крупного калибра важным аспектом ведения пациентов с АТ является профилактика сердечно-сосудистых событий, в частности ишемического инсульта, частота которого может достигать 5–15,8% (de Paula et al., 2013; Duarte et al., 2016). Генетические полиморфизмы представляют собой «латентные и пожизненные факторы риска тромбозов и тромбоемболий, которые не могут быть модифицированы» (Пизова и др., 2013). В литературе имеются лишь единичные публикации описательного характера относительно роли генетических полиморфизмов тромбофилии в развитии тромботических осложнений при АТ (Shin et al., 1999). Определенные трудности в ранней диагностике заболевания играет и срок от возникновения первых симптомов до верификации заболевания, что может объясняться как неспецифичностью клинической картины, так и низкой осведомленностью

врачей об АТ. Роль поздней верификации диагноза и ее влияния на прогноз АТ остается малоизученным вопросом. Вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования – изучить клинико-прогностические факторы риска и морфологические особенности органных поражений при артериите Такаясу.

Задачи исследования:

1. Оценить факторы, влияющие на общую выживаемость пациентов с артериитом Такаясу, и определить причины летальных исходов.

2. Проанализировать морфологические особенности поражения внутренних органов, характерного для артериита Такаясу, по материалам аутопсий за период с 1979 по 2018 гг.

3. Определить роль полиморфизмов генов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза в течении и развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с АТ.

4. Дать оценку осведомленности врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области о методах диагностики и лечения артериита Такаясу.

Научная новизна исследования. Впервые в Российской Федерации представлена комплексная морфологическая характеристика патологии внутренних органов, ассоциированной с артериитом Такаясу.

По результатам молекулярно-генетического исследования получены данные о высокой частоте носительства полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с АТ.

С использованием разработанного опросника установлена осведомленность врачей о диагностике и современных подходах к лечению АТ.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Разработана прогностическая модель для определения риска развития летального исхода у пациентов с артериитом Такаясу.

2. Выявленная комбинация полиморфизмов генов ITGA2 и PAI-I в сочетании с дополнительными методами лабораторно-инструментальной диагностики может быть рассмотрена в качестве фактора риска развития артериита Такаясу.

3. Для пациентов с АТ характерна высокая частота поражения внутренних органов и систем, что следует учитывать при наблюдении и выборе оптимального алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

4. Низкий уровень знаний у врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области по вопросам

диагностики и лечения артериита Такаясу определяет необходимость совершенствования методик постдипломного образования.

5. Разработанный информационный портал www.takayasu66.ru позволит повысить информированность пациентов и врачей первичной и специализированной медико-санитарной помощи о методах диагностики и лечения артериита Такаясу.

Методология и методы исследования. Проведен анализ отечественных и зарубежных данных, посвященных выживаемости, клинико-прогностическим факторам риска, особенностям поражения внутренних органов при АТ. В ретроспективной части исследования у 135 пациентов проведён анализ выживаемости, причин смерти, сроков от момента первых симптомов до постановки диагноза. При включении пациентов в исследование, диагноз АТ основывался на классификационных критериях: ACR (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), и модифицированных критериях Ishikawa (1996), и/или диагноз был подтвержден морфологически. Морфологические исследования представлены протоколами 22 аутопсий и шестью морфологическими материалами, которые были получены прижизненно при проведении оперативных вмешательств пациентам с АТ. На проспективном этапе исследования 43 пациентам с АТ оценена частота выявления полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, FBG, PAI-1 и их роль в развитии сосудистых событий. При одномоментном исследовании были опрошены 200 врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области на предмет осведомленности об артериите Такаясу.

Всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное, инструментальное исследования на сертифицированном оборудовании по стандартным протоколам.

Статистическая база данных составлялась в программе Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 26.

Основные положения, выносимые на защиту

1. На общую выживаемость пациентов с артериитом Такаясу негативное влияние оказывают следующие факторы: мужской пол ($p = 0,013$), наличие сердечно-сосудистых событий ($p = 0,001$), длительность более четырех лет от момента первых симптомов до установления заболевания ($p = 0,002$). Наиболее частыми причинами смерти являются сосудистые события – 75,8% случаев.

2. Поражения внутренних органов пациентов с артериитом Такаясу напрямую связаны с ремоделированием сосудистой стенки, а также обуславливаются коморбидным фоном. Артериит Такаясу характеризуется

высокой распространенностью атеросклеротического поражения артерий (95,4% случаев), несмотря на молодой возраст пациентов.

3. Пациенты с АТ значимо чаще являются носителями полиморфизмов генов ITGA2 ($p = 0,001$; ОШ = 3,414; ДИ = 1,610–7,237), PAI-I ($p = 0,033$; ОШ = 2,631; ДИ = 1,083–6,391) по сравнению с группой контроля. Для пациентов с АТ характерно сочетание двух и более ($p = 0,010$; ОШ = 2,615; ДИ = 1,239–5,522), четырёх и более полиморфизмов генов тромбофилии ($p = 0,024$; ОШ = 2,573; ДИ = 1,112–5,955) по сравнению с группой контроля.

4. Уровень информированности врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области о клинических проявлениях и критериях диагноза АТ, а также о применении клинических рекомендаций в диагностике АТ следует рассматривать как недостаточный.

Степень достоверности результатов работы. Степень достоверности и апробации результатов проведенного исследования определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методик исследования. При включении пациентов в исследование, диагноз АТ основывался на классификационных критериях: АСР (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), и модифицированных критериях Ishikawa (1996), и/или диагноз был подтвержден морфологически. Полученные данные проанализированы с помощью статистических программ, подтвердившие их достоверность. Сформулированные выводы и практические рекомендации базируются на результатах проведенного исследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференции аспирантов и молодых ученых на иностранных языках ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» «Research in Modern Medicine» (г. Екатеринбург, 25 марта 2014 г.; 24 марта 2015 г.); на Международной научно-практической конференции на иностранных языках ФГБОУ ВО «Уральского государственного педагогического университета» «Актуальные проблемы профессиональной сферы в современном мире» (г. Екатеринбург, 26 марта 2015 г.); на Областном Съезде ревматологов (г. Екатеринбург, 15 сентября 2018 г.); на XIII Национальном Конгрессе терапевтов (г. Москва, 22 ноября 2018 г.); на циклах повышения квалификации и усовершенствования врачей-ревматологов кафедры ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» (г. Екатеринбург, 15 февраля 2019 г.); на XVIII Всероссийской Школе ревматологии им. академика В. А. Насоновой (г. Москва, 21 марта 2019 г.); на ежегодном конгрессе Европейского альянса

ассоциации ревматологов EULAR (г. Мадрид, 12–15 июня 2019 г.); на Третьем Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 20 ноября 2019 г.); на циклах повышения квалификации и усовершенствования врачей-ревматологов кафедры ФПК и ПП Уральского государственного медицинского университета (г. Екатеринбург, март/декабрь 2020/2021/2022 гг.); на Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (г. Екатеринбург, 13 мая 2022 г.); на The Lancet Summit: Sex and gender in rheumatology (г. Лондон, 22–23 сентября 2022 г.); на Втором Форуме ревматологов Уральского федерального округа, посвященном 100-летию со дня рождения академика РАН В. А. Насоновой (г. Челябинск, 12 ноября 2022 г.); на XII Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням (г. Москва, 10 февраля 2023 г.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и ревматология» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 22 мая 2023 года).

Личное участие автора в получении научных результатов. Автором подготовлен обзор данных отечественной и зарубежной литературы, разработан дизайн исследования, проанализированы и обобщены полученные результаты. С помощью прикладных программ осуществлена статистическая обработка полученных материалов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановка задач, их реализация, разработка анкет, проведение опросов респондентов. Сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором осуществлена разработка сайта www.takayasubb.ru, даны ответы на вопросы, оставленные на сайте.

Внедрение результатов исследования. Данные, представленные в диссертационном исследовании, включены в занятия студентов, интернов и ординаторов, в циклы усовершенствования врачей-ревматологов на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в клиническую практику ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», используется в деятельности Министерства здравоохранения Свердловской области.

Основные положения диссертационного исследования включены в учебное пособие «Артериит Такаюсу» для клинических ординаторов и врачей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На основании полученных результатов диссертационного исследования создан информационный портал для врачей и пациентов www.takayasu66.ru с целью повышения осведомленности о заболевании.

Публикации результатов исследования. Основные положения диссертации изложены в 13 печатных работах, в том числе в 12 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, из них статей в журналах, индексируемых базой данной Scopus-5, Web of Science (WoS)-4, Pubmed-2, EBSCO-1.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 123 страницах и состоит из введения, литературного обзора, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 234 источника, из них – 42 работы отечественных и 192 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 21 рисунком, содержит клинические примеры.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Обследование пациентов проводилось на базе ревматологического, нефрологического и сосудистого центров ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (главный врач – заслуженный врач РФ И. М. Трофимов). Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ГАУЗ СО «Свердловской областной клинической больницы № 1» (протокол № 110 от 31.10.2014), ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (протокол № 9 от 23.11.2018).

Первая часть работы – ретроспективное когортное исследование. Проведен анализ причин смерти, выживаемости, вариантов поражения внутренних органов по данным аутопсий, сроков от момента первых симптомов до постановки диагноза. Всего за период с 1979 по 2018 гг. было

отобрано 183 пациента с АТ, госпитализированных в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Из 183 больных в исследование было включено 135 пациентов, которые соответствовали критериям классификационных систем: АСR (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996), и/или диагноз был подтвержден морфологически. Морфологические исследования представлены протоколами 22 аутопсий и шестью морфологическими материалами, которые были получены прижизненно при проведении оперативных вмешательств пациентам с АТ. Среди 135 пациентов было 97 женщин и 38 мужчин. Медиана продолжительности заболевания составила 10 [4–17] лет. Медиана длительности от первых симптомов составила 3 [1–6] года. Наиболее часто встречался I (41,5%) и III (34,8%) типы АТ по Lupi-Herrera; среди пораженных артерий превалировали подключичные (56,3 %), сонные (54,8%) и почечные артерии (42,2%). Из видов поражения чаще всего встречался стеноз (86,6%). В лекарственной терапии преобладала монотерапия глюкокортикоидами – у 76 (56,3%) пациентов. Оперативное лечение было проведено 56 (41,5%) пациентам (21 мужчине и 35 женщинам).

Вторая часть работы – исследование «случай – контроль». Оценена частота носительства полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, PAI-1 и их роль в развитии сосудистых событий у пациентов с АТ. В исследование на условиях подписания добровольного информированного согласия включены пациенты с АТ: 34 женщины (медиана возраста 49 [36–61] лет) и 9 мужчин (медиана возраста 38 [31–45] лет). Медиана продолжительности заболевания у женщин составила 11,5 [5–20] лет, у мужчин – 5 [3–16] лет. Все 43 пациента были отобраны по классификационным критериям АСR (1990), но также соответствовали классификационным критериям Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996). Среди 43 пациентов с АТ у 22 (51%) были выявлены следующие сердечно-сосудистые события: ишемический инсульт (n = 9), тромбоз плечевой артерии (n = 1), инфаркт миокарда (n = 3), тромбоз почечных артерий (n = 2), тромбоз эмболия легочной артерии (n = 1), тромбоз аорто-бедренного шунта (n = 2), тромбоз брюшной аорты (n = 1), тромбоз артерии стопы (n = 1), тромбоз сурральных вен, малой подкожной вены, синус-тромбоз (n = 1), тромбоз бедренной артерии (n = 1). Группу контроля составили 130 практически здоровых лиц (105 женщин (медиана возраста – 34 [31–39] года и 25 мужчин (медиана возраста – 38,5 [35–49] лет) без сосудистых событий и ревматологических заболеваний в анамнезе, подобранных по полу и возрасту, проходивших плановое или диспансерное

обследование в поликлинике или стационаре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Третья часть работы – одномоментное исследование – добровольный анонимный опрос с помощью разработанного опросника 200 врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области на предмет осведомленности об артериите Такаясу. Среди них 50 терапевтов, 25 неврологов, 21 гастроэнтеролог, 18 ревматологов, 28 кардиологов, 45 педиатров, 13 нефрологов. Критерии исключения в исследовании: невозможность или нежелание подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании (Рисунок 1).

У всех пациентов с АТ проводились общеклиническое, биохимическое и иммунологическое исследование крови в отделении лабораторной диагностики ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» на сертифицированном оборудовании.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Определение генетических маркеров тромбофилии FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, FGB, PAI-1 проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Забор крови проводился в вакуумные пластиковые пробирки объемом 2,6 мл с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетраацетата в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Все этапы диагностики выполнены согласно стандартной методике, в соответствии с инструкцией и с использованием расходных материалов, оборудования и комплекта реагентов для определения генетических полиморфизмов пакетами «КардиоГенетикаТромбофилия» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Состояние стенки артерий, а также параметры кровотока оценивались на основании результатов ангиографии (General Electric Innova 3100, Франция; Philips Allura CV20, США), компьютерной ангиографии (General electric Brightspeed 16, США; Philips Briliance 64, Нидерланды; Toshiba Aquilion 64, Япония), ультразвукового ангиосканирования и доплерографии (аппараты Sim 7000, Италия; Siemens Acuson X300, Германия), которые проводились по стандартным протоколам в отделениях рентгенохирургических методов лечения и диагностики, лучевой диагностики и функциональной диагностики ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» на сертифицированном оборудовании.

Для морфологического исследования ткани органов умерших пациентов фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезвоживали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, окраска эластических волокон проводилась по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону. Материалы исследовали на базе ГАУЗ СО «Свердловское областное патологоанатомическое бюро».

Статистическая обработка. База данных составлялась в программе Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 26. Количественные данные исследования представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, медианы (Me), а также верхнего (UQ) и нижнего квартилей (LQ). Для оценки качественных параметров был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, проводилась оценка шансов с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), а также определение меры связи между номинальными признаками. Общая выживаемость исследовалась с помощью кривых Каплан – Мейера. Методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения риска развития летального исхода и риска возникновения АТ. Отношение шансов (ОШ) с 95%-м ДИ для предикторов, оказывающих статистически значимое влияние на исход, было представлено в виде forrest plot. Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью метода ROC-кривых. Различия считались статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с артериитом Такаясу. Всего с 1979 по 2018 гг. зафиксировано 33 случая смерти больных с АТ. Обращает внимание молодой возраст умерших пациентов: медиана

возраста наступления летального исхода у женщин составила 36 [31–46] лет и 45 [34–57] лет – у мужчин. Наиболее распространенной причиной смерти явились значимые сердечно-сосудистые события – 75,8% случаев (Таблица 1).

Таблица 1 – Причины смерти у пациентов с артериитом Такаясу, n = 33, абс. значения, %

| Причины смерти | Пациенты (n = 33) |
|--|-------------------|
| Сердечно-сосудистые события, n = 25 (75,8 %) | |
| Массивная кровопотеря вследствие несостоятельности швов сосудистого анастомоза после аутовенозного протезирования почечной артерии | n = 1 |
| Сердечная декомпенсация | n = 2 |
| Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) | n = 10 |
| Гангрена тонкой кишки вследствие ишемии кишечника | n = 1 |
| Послеоперационный перитонит вследствие несостоятельности швов анастомоза после резекции тонкой кишки по поводу мезентериального тромбоза | n = 2 |
| Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) | n = 2 |
| Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы дуги аорты | n = 1 |
| Массивная кровопотеря вследствие разрыва расслаивающей аневризмы брюшной аорты | n = 2 |
| Острая почечная недостаточность вследствие тромбоза брюшной аорты | n = 1 |
| Перитонит вследствие острого мезентериального тромбоза | n = 1 |
| Инфаркт миокарда | n = 2 |
| Иные причины, n = 8 (24,2 %) | |
| Злокачественное новообразование печени | n = 1 |
| Отравление ядом | n = 1 |
| Асфиксия | n = 1 |
| Неуточненная причина | n = 2 |
| Крупноочаговая бронхопневмония | n = 1 |
| Абсцедирующая бронхопневмония | n = 1 |
| Послеоперационный сепсис вследствие гнойного медиастинита после формирования подключичного-сонного анастомоза | n = 1 |

Общая 5-летняя выживаемость составила 87,7%; 10-летняя – 82,5%; 15-летняя – 74,2% (Рисунок 2).

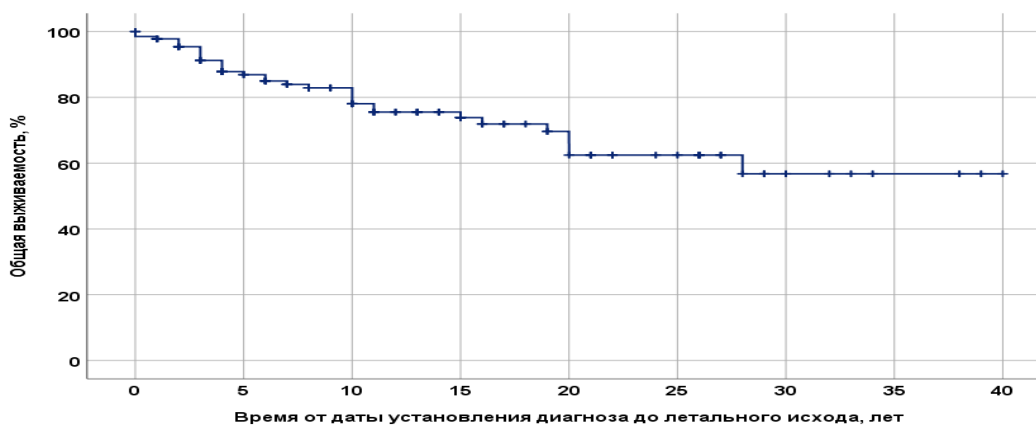


Рисунок 2 – Кривая общей выживаемости пациентов с артериитом Такаясу от момента установления диагноза до даты наступления летального исхода, построенная по методу Каплан – Мейера

Для выявления значимых предикторов развития летального исхода в логистический регрессионный анализ включали все переменные, которые теоретически могли повлиять на летальный исход: демографические показатели, анамнестические данные, коморбидный фон, данные лабораторных, клинических и инструментальных методов обследования, объем проводимого лечения.

При проведении бинарной логистической регрессии по результатам многофакторного анализа факторами неблагоприятного прогноза выживаемости при АТ определены: мужской пол ($p = 0,013$; AOR [95%-й ДИ]: 4,11 [1,36–12,46]), наличие сердечно-сосудистых событий ($p = 0,001$; AOR [95%-й ДИ]: 26,97 [5,45–133,4]), длительность более четырёх лет от момента первых симптомов до верификации диагноза заболевания ($p = 0,002$; AOR [95%-й ДИ]: 5,91 [1,88–18,57]) (Таблица 2).

Таблица 2 – Факторы, оказывающие влияние на вероятность наступления летального исхода по результатам многофакторного регрессионного анализа

| Показатель | COR [95%-й ДИ] | P | AOR [95%-й ДИ] | P |
|---|---------------------|--------|--------------------|--------|
| Мужской пол | 5,93 [2,53–13,89] | 0,001* | 4,11 [1,36–12,46] | 0,013* |
| Сердечно-сосудистые события | 28,42 [6,43–125,64] | 0,001* | 26,97 [5,45–133,4] | 0,001* |
| Длительность от четырёх лет и более от момента дебюта симптомов до верификации диагноза | 3,87 [1,67–9,01] | 0,002* | 5,91 [1,88–18,57] | 0,002* |
| Наличие стенозов | 0,34 [0,12–0,95] | 0,040* | 0,22 [0,05–0,95] | 0,042* |

Примечание – Влияние фактора на вероятность наступления летального исхода статистически значимо ($p < 0,05$). Cor (crude odds ratio) – грубое отношение шансов, AOR (adjusted odds ratio) – скорректированное отношение шансов

На основании полученных данных сформирована прогностическая модель по четырем показателям:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%;$$

$$z = -3,44 + 1,41 \times X_{\text{мужской пол}} + 31,3 \times X_{\text{МАСЕ}} + 1,78 \times X_{4 \text{ и более лет}} - 1,51 \times X_{\text{стеноз}}$$

где p – вероятность наступления летального исхода (%);

$X_{\text{мужской пол}}$ – принадлежность к мужскому полу (0 – нет, 1 – да);

$X_{\text{МАСЕ}}$ – наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе (0 – нет, 1 – да);

$X_{4 \text{ и более лет}}$ – длительность от первых симптомов до верификации диагноза от четырёх лет и более (0 – нет, 1 – да);

$X_{\text{стеноз}}$ – наличие поражения артерий в виде стенозов (0 – нет, 1 – да).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой составила $0,91 \pm 0,03$ (95%-й ДИ 0,86–0,97). Значение логистической функции в точке cut-off составило 28,4%. При значениях $P > 28,4\%$ определялся высокий риск наступления летального исхода, а при значениях $P < 28,4\%$ – низкий риск наступления летального исхода. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 87,9% и 85,3% соответственно (Рисунок 3).

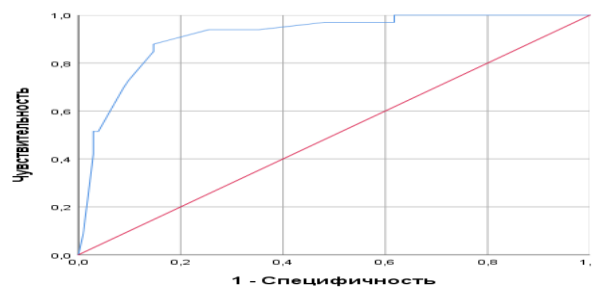


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления летального исхода от значений прогностической функции

Структура летальных исходов и морфологические особенности поражения внутренних органов по данным аутопсии. Проанализированы протоколы 22 аутопсий, из которых 12 умерших мужчин и 10 умерших женщин. Медиана возраста женщин на момент летального исхода составила – 34,6 [31–40] года, мужчин – 46,6 [36–56] лет. Медиана длительности заболевания составила 4,5 [2–10] года.

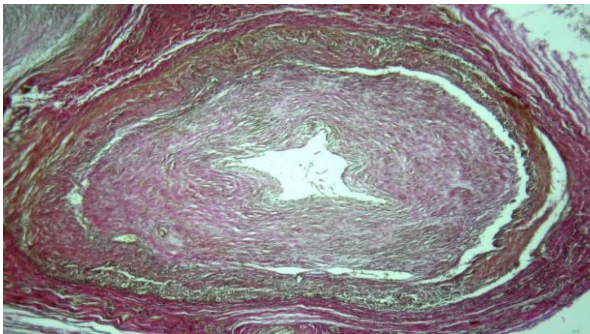
Наиболее частыми причинами смерти по данным аутопсий при АТ стали сердечно-сосудистые события – 16 (72,7%) случаев (Таблица 3).

Таблица 3 – Структура летальных исходов у пациентов с АТ, n = 22, абс. значения

| Ведущий фактор танатогенеза | Непосредственная причина смерти | |
|---|--|-------|
| Сердечно-сосудистые события (n = 16) | | |
| Острые нарушения мозгового кровообращения (n = 8) | | |
| Ишемическое поражение артерий головного мозга | Множественные инфаркты головного мозга | n = 2 |
| Тромбоз внутренней сонной артерии | Инфаркт головного мозга | n = 1 |
| Тромбоз общей сонной артерии | Инфаркт головного мозга | n = 1 |
| Симптоматическая (реноваскулярная) артериальная гипертензия | Внутричерепное кровоизлияние | n = 2 |
| Реперфузионное повреждение головного мозга с послеоперационной мозговой комой | Инфаркт головного мозга | n = 1 |
| Тромбоэмболия | Инфаркт головного мозга | n = 1 |
| Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (n = 2) | | |
| Множественный тромбоз артериального и венозного русла внутренних органов | ТЭЛА | n = 1 |
| Тромбоз глубоких вен нижних конечностей | ТЭЛА | n = 1 |
| Массивная кровопотеря (n = 3) | | |
| Несостоятельность швов сосудистого анастомоза | Массивная кровопотеря | n = 1 |
| Разрыв мешотчатой аневризмы дуги аорты | Массивная кровопотеря | n = 1 |
| Разрыв расслаивающей аневризмы брюшной аорты | Массивная кровопотеря | n = 1 |
| Острая почечная недостаточность (n = 1) | | |
| Тромбоз брюшной аорты | Острая почечная недостаточность | n = 1 |
| Сердечная декомпенсация (n = 2) | | |
| Недостаточность аортального клапана с формированием аортального порока | Сердечная декомпенсация | n = 2 |
| Иные причины (n = 6) | | |
| Перитонит (n = 3) | | |
| Несостоятельность швов анастомоза | Послеоперационный перитонит | n = 2 |
| Ишемия кишечника | Гангрена тонкой кишки | n = 1 |
| Инфекционные осложнения (n = 3) | | |
| Гнойный медиастинит | Гнойный медиастинит | n = 1 |
| Инфаркт головного мозга и миокарда | Крупноочаговая бронхопневмония | n = 1 |
| Реперфузионное повреждение головного мозга с послеоперационной мозговой комой | Абсцедирующая бронхопневмония | n = 1 |

Наиболее частыми видами повреждения артерии в соответствии с результатами вскрытия были: стеноз – у восьми (36,4%) умерших и сочетание стеноза и окклюзии – в шести (27,3%) случаях.

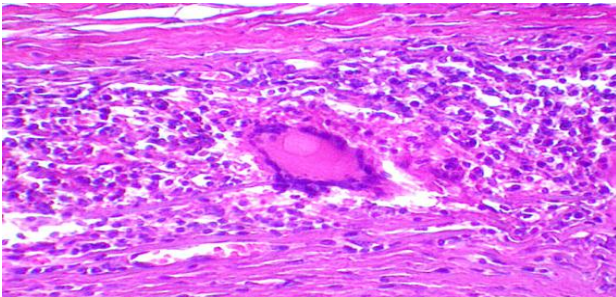
По морфологическим стадиям: у двоих (9,1 %) пациентов была подострая стадия артериита, у подавляющего числа пациентов – 20 (90,9%) человек – зафиксирована стадия склерозирования. Проявления атеросклеротического процесса имелись практически у всех пациентов – в 21 (95,4%) случае. Морфологические изменения артерий, выявленные у умерших пациентов с АТ представлены на Рисунке 4.



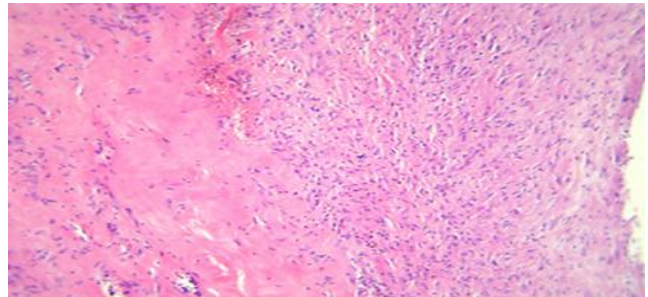
А



Б



В



Г

Примечание: А. Проллиферация интимы с сужением и перекалибровкой просвета коронарной артерии у пациента с артериитом Такаясу ($\times 40$), комбинированная окраска эластических волокон по Вейгерту и пикрофуксином по Ван-Гизону)

Б. Фрагмент стенки аорты с очаговым перифокальным склерозом и подлежащим фрагментом паренхимы легкого (фиксированный в формалине макропрепарат)

В. Фрагмент стенки артерии с выраженным диффузным воспалительным инфильтратом в ее средней оболочке, состоящим из лимфоцитов и плазматических клеток ($\times 100$)

Г. Выраженный склероз с гиалинозом наружного слоя (адвентиции) стенки аорты ($\times 70$, окраска гематоксилином и эозином)

Рисунок 4 – Морфологические изменения артерий, выявленные у умерших пациентов с АТ

У 21 (95,4%) пациента обнаружены проявления атеросклеротического поражения артерий. В 10 (45,5%) из 22 случаев отмечалось сочетание липидных пятен и фиброзных бляшек (Таблица 23).

Таблица 4 – Распространенность атеросклеротического процесса у пациентов с АТ, n = 22, абс. значения, %

| Распространенность атеросклеротического процесса | Пациенты |
|--|------------|
| Атеросклероз артерий не выявлен | 1 (4,5%) |
| Липидные пятна и полосы | 8 (36,4%) |
| Липидные пятна и фиброзные бляшки | 10 (45,5%) |
| Атерокальциноз | 3 (13,6%) |

У большинства пациентов (45,5 %) определялось сочетание липидных пятен и фиброзных бляшек, атерокальциноз наблюдался у 3 (13,6%) умерших больных.

Характерные для АТ поражения выявлялись, прежде всего, в почечных (59,1%), сонных (45,4%), подключичных артериях (50%). В структуре атеросклеротического поражения артерий превалировали брюшная аорта (54,5%) и коронарные артерии (59,1%).

По данным аутопсий поражение сердца было зафиксировано у 17 (77,2%) пациентов. Наиболее часто выявлялись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – у 14 (82,3%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз – у шести (35,2%) из 17 пациентов. Поражение почек было зафиксировано у 12 (54,5%) умерших пациентов. Наиболее часто обнаруживался ангиогенный нефросклероз – в 10 (83,3%) из 12 случаев. Поражение дыхательной системы зафиксировано у 9 (40,9%) пациентов и в большинстве случаев было вызвано коморбидной патологией. Поражение головного мозга было зафиксировано у восьми (36,6%) умерших пациентов. В большинстве случаев, морфологические изменения головного мозга имели ишемический характер – инфаркты различной локализации были выявлены у шести (75%) умерших пациентов. У 17 (85 %) умерших больных изменения органов желудочно-кишечного тракта не имели ишемический характер. Наиболее часто была выявлена жировая дистрофия гепатоцитов – в восьми (40%) случаях.

Роль полиморфизмов генов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза в современном течении и развитии сосудистых осложнений АТ. По данным молекулярно-генетического исследования полиморфизмы генов наследственной тромбофилии, генетические маркеры тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза были выявлены у каждого пациента с АТ хотя бы в одном из исследованных генов. Наиболее часто выявлялись полиморфизмы генов системы фибринолиза PAI-1 (5G4G+4G4G) – у 36 (83,7%) пациентов и рецепторов тромбоцитов ITGA2 (СТ+ТТ) – у 31 (72,1%) пациента. Гораздо реже встречались такие значимые мутации в развитии тромбофилии, как мутация Лейдена (FV) и мутация протромбина (FII) – в 1 (2,3%) и 0 (0%) случаев соответственно. При сравнении полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с АТ и группой контроля было выявлено, что в группе АТ статистически значимо чаще встречались полиморфизмы гена, кодирующий белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин ITGA2 ($p = 0,001$; ОШ = 3,414; ДИ = 1,610–7,237), ингибитора активатора плазминогена 1 – PAI-I ($p = 0,033$; ОШ = 2,631; ДИ = 1,083–6,391) (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота генетических тромбофилий у пациентов с артериитом Такаясу и группы контроля

| Гены | Полиморфизмы / мутации | Пациенты, страдающие АТ (n = 43) | Группа контроля (n = 130) | P | ОШ | 95%-й ДИ |
|-------|------------------------|----------------------------------|---------------------------|-------|-------|-------------|
| FII | GA + AA | 0 (0%) | 2 (1,5%) | 1,000 | 0,000 | – |
| FV | GA + AA | 1 (2,3%) | 6 (4,6%) | 0,682 | 0,492 | 0,058–4,206 |
| FVII | GA + AA | 9 (20,9%) | 15 (11,5%) | 0,132 | 2,029 | 0,816–5,045 |
| FXIII | GT + TT | 14 (32,5%) | 51 (39,2%) | 0,472 | 0,748 | 0,361–1,550 |
| FGB | GA + AA | 13 (30,2%) | 48 (36,9%) | 0,466 | 0,740 | 0,353–1,555 |
| ITGA2 | СТ + ТТ | 31 (72,1%) | 56 (43,1%) | 0,001 | 3,414 | 1,610–7,237 |
| ITGB3 | ТС + СС | 14 (32,5%) | 48 (36,9%) | 0,714 | 0,825 | 0,397–1,712 |
| PAI-I | 5G4G + 4G4G | 36 (83,7%) | 86 (66,1%) | 0,033 | 2,631 | 1,083–6,391 |

Примечание – F2 – ген, кодирующий II фактор свертывания крови; F5 – ген, кодирующий V фактор свертывания крови; F7 – ген, кодирующий VII фактор свертывания крови; F13 – ген, кодирующий XIII фактор свертывания крови; FGB – ген, кодирующий бета-полипептидную цепь белка фибриногена; ITGA2 – ген, кодирующий белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин; ITGB3 – кодирует белок интегрин бета-3 (ITGB3) – мембранный гликопротеин; PAI-I – ингибитор активатора плазминогена 1; AA – гомозиготные мутации; 4G4G – гомозиготные мутации; GA – гетерозиготные мутации; СТ – гетерозиготные мутации; 5G4G – гетерозиготные мутации

У пациентов с артериитом Такаясу статистически чаще наблюдались сочетания двух и более ($p = 0,010$; ОШ = 2,615; ДИ = 1,239–5,522), и четырёх и более полиморфизмов/мутаций генов тромбофилии ($p = 0,024$; ОШ = 2,573; ДИ = 1,112–5,955) по сравнению с группой контроля (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество полиморфизмов генетических маркеров наследственной тромбофилии у пациентов с артериитом Такаясу и группы контроля

| Количество мутаций | Пациенты с АТ (n = 43) | Группа контроля (n = 130) | P | ОШ | 95%-й ДИ |
|--------------------|------------------------|---------------------------|-------|-------|-------------|
| 0 | 0 (0%) | 14 (10,7%) | 0,024 | 0,000 | – |
| 1 | 4 (9,3%) | 34 (26,2%) | 0,020 | 0,290 | 0,096–0,871 |
| 2 | 17 (39,5%) | 26 (20%) | 0,010 | 2,615 | 1,239–5,522 |
| 3 | 9 (20,9%) | 34 (26,1%) | 0,434 | 0,747 | 0,325–1,718 |
| 4 | 12 (27,9%) | 17 (13,1%) | 0,024 | 2,573 | 1,112–5,955 |
| 5 | 1 (2,3%) | 4 (3,1%) | 0,798 | 0,750 | 0,082–6,899 |

При сравнении полиморфизмов/мутаций генов тромбофилии у пациентов с АТ, имеющих сосудистые осложнения (n = 22), и пациентов с АТ, не имеющих сосудистых осложнений (n = 21), статистически значимых различий выявлено не было.

Осведомленность врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области о методах диагностики и лечения артериита Такаясу. Большинство опрошенных ответили, что пациенты с АТ никогда к ним не обращались. Среди них 37 терапевтов (74%), 19 неврологов (76%), 19 гастроэнтерологов (95%), 27 кардиологов (96%), 44 педиатра (98%), 7 ревматологов (39%) и 8 нефрологов (61,5%). При этом лишь 5 врачей (2,5%) консультировали более 5 пациентов с АТ в течение года. Меньше всего правильных ответов среди респондентов не-ревматологов было получено относительно следующих вопросов: какие артерии поражаются при АТ (44,5%), характерна ли для АТ перемежающаяся хромота (44,5%), знание и использование специалистами критериев верификации диагноза (25,8%) при артериите Такаясу. Ревматологи статистически значимо чаще, чем врачи других специальностей, правильно отвечали на большинство вопросов анкеты.

Обращает внимание, что лишь 55% всех опрошенных специалистов проводят аускультацию артерий при осмотре пациентов, а измеряют артериальное давление на верхних и нижних конечностях 60% всех респондентов.

С целью повышения информированности пациентов и врачей нами был разработан информационный портал www.takayasu66.ru. Разделы онлайн-портала включают: оценку осведомленности об артериите Такаясусу с помощью авторского тест-опросника; обучающие фильмы с участием сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о методах осмотра, аускультации и пальпации артерий; системные обзоры и клинические случаи об артериите Такаясусу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальным остается вопрос дальнейшего изучения роли носительства мутаций и полиморфизмов генов тромбофилии в прогнозировании различных исходов, в том числе летального при АТ. Необходимо исследование генов-кандидатов, генетических полиморфизмов, связанных с атеросклерозом при АТ. Перспективным направлением является разработка нейросетевой модели для верификации диагноза и прогнозирования исходов АТ.

ВЫВОДЫ

1. Факторами неблагоприятного прогноза выживаемости при АТ определены: мужской пол ($p = 0.013$), наличие сердечно-сосудистых событий ($p = 0,001$), длительность более четырёх лет от момента первых симптомов до установления заболевания ($p = 0,002$). Наиболее распространенной причиной смерти явились значимые сердечно-сосудистые события – 75,8% случаев.

2. Сочетанное поражение артерий определяет морфологические изменения внутренних органов при АТ: сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка (82,3%), постинфарктный кардиосклероз (35,2%)), почек (ангиогенный нефросклероз (83,3%)), головного мозга (инфаркт головного мозга (75%)).

3. Протромботические полиморфизмы генов тромбофилии и их сочетания значимо чаще регистрируются у пациентов с АТ, по сравнению с группой контроля. Носительство полиморфизмов генов ITGA2(СТ/ТТ), PAI-1

(5G4G/4G4G) не является значимым для прогноза развития сосудистых событий в группе больных АТ.

4. Выявлен недостаточный уровень информированности практикующих врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области об основных клинических проявлениях и критериях диагноза артериита Такаясу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая частота распространенности атеросклеротического поражения артерий у больных с АТ свидетельствует о необходимости ранней диагностики и своевременной коррекции атерогенных нарушений.

2. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов генов тромбофилии, в совокупности с общепринятыми методами исследования, может быть использовано в комплексной диагностике АТ.

3. Учитывая высокую частоту органических поражений, показано тщательное изучение состояния внутренних органов и систем при обследовании пациентов с АТ.

4. Особенности клинических проявлений и принципов диагностики системных васкулитов должны являться обязательным компонентом образовательных программ врачей различных специальностей.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

Статьи, опубликованные в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Бородина, И. Э. Два клинических случая неспецифического аортоартериита / И. Э. Бородина, Н. Б. Хрусталева, Л. А. Шардина. – DOI 10.17750/КМЖ2016-156 // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 1. – С. 156–158.

2. Бородина, И. Э. Факторы, влияющие на выживаемость пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом / И. Э. Бородина, Л. А. Шардина. – DOI 10.17750/КМЖ2017-538 // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 538–545.

3. Бородина, И. Э. Неспецифический аортоартериит: клиника, критерии активности, диагностика заболевания / И. Э. Бородина, Г. Г. Салаватова, Л. А.

Шардина, А. А. Попов. – DOI 10.29234/2308-9113-2018-6-2-57-68 // Медицина. – 2018. – № 2. – С. 57–68.

4. Бородина, И. Э. Ремоделирование левого желудочка у пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом с артериальной гипертензией на фоне поражения почечных артерий / И. Э. Бородина, Г. Г. Салаватова, Л. А. Шардина // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 2. – С. 30–33.

5. Бородина, И. Э. Влияние коморбидности на качество жизни, уровень тревожности и приверженности к терапии у пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом / И. Э. Бородина, Г. Г. Салаватова, Н. Б. Хрусталёва, Л. А. Шардина. – DOI 10.25694/URMJ.2018.03.022 // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 109–114.

6. Бородина, И. Э. Артериит Такаясу: ассоциация с полиморфизмами генов гемостаза / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Л. А. Шардина. – DOI 10.25789/UMJ.2019.66.32 // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 106–109.

7. Бородина, И. Э. Артериит Такаясу: результаты ретроспективного анализа пациентов уральской популяции / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Г. Г. Салаватова, Л. А. Шардина. – DOI 10.24075/vrgmu.2019.012 // Вестник РГМУ. – 2019. – № 1. – С. 102–111.

8. Бородина, И. Э. Предикторы сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаясу: данные ретроспективного исследования и материалов аутопсий / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Л. А. Шардина, Г. Г. Салаватова, А. В. Спиринов. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-5-90-97 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 90–97.

9. Бородина, И. Э. Артериит Такаясу, диагностика и информированность врачей о заболевании / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Л. А. Шардина, А. А. Козулин, Н. А. Осадчая. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-29-33 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 37. – С. 29–33.

10. Бородина, И. Э. Артериит Такаясу, осложненный расслаивающейся аневризмой аорты / И. Э. Бородина, А. В. Спиринов, А. А. Попов, А. А. Агеев, Л. А. Шардина. – DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-4-299-307 // Клиническая медицина. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 299–305.

11. Бородина, И. Э. Артериит Такаясу на фоне врожденной аномалии сосудистого русла? / И. Э. Бородина, И. В. Саблин, А. А. Попов, А. Н. Агеев. – DOI 10.18087/cardio.2020.6.n688 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 113–118.

12. Бородина, И. Э. Влияние поздней диагностики на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаясу / И. Э. Бородина, А. А. Попов, Л. А. Шардина. – DOI 10.47360/1995-4484-2021-720-726 // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 6. – С. 720–726.

Другие публикации

13. Borodina, I. E. Polymorphisms of F2 (G20210A), F5 (G1691A), F7 (G10976A), F13 (G13T), FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-I genes and its association with thrombotic complications in patients suffering from Takayasu aortoarteritis of Urals population / I. E. Borodina, G. Salavatova, L. Shardina. – DOI 10.5543/tkda.2021.69741 // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2021. – Vol. 6 (49). – P. 448–455.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ – артериит Такаясу

ОШ – отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

FGB – fibrinogen gene- β фибриноген

ITGA2 – platelet alpha subunit of transmembrane receptor for collagens and related proteins

ITGB3 – platelet glycoprotein gene

LQ – lower quartile

Me – mediane

PAI-I – plasminogen activator inhibitor 1 gene

ROC – Receiver operating characteristic

UQ – upper quartile