

функциональных возможностей с быстрой способностью к декомпенсации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Баринов С.В. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте / С.В. Баринов, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 18–24.
Barinov S.V. The course of pregnancy and childbirth outcomes in the age aspect / S.V. Barinov, I.V. Shamina, Yu. I. Tirskaia // *Fundamental and Clinical Medicine*. – 2016. – V. 1, № 2. – P. 18–24.
2. Демографический ежегодник России 2017: статистический сборник. – М., 2017. – 263 с.
Demographic Yearbook of Russia 2017: statistical compilation. – M., 2017. – 263 p.
3. Ларюшева Т.М. Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подросткового и оптимального биологического возраста / Т.М. Ларюшева, Н.Г. Истомина, А.Н. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2016. – Т. LXV, вып. 1. – С. 34–42.
Laryusheva T.M. Comparative characteristics of clinical indicators of the course of pregnancy and labor in women of adolescent and optimal biological age / T. M. Laryusheva, N. G. Istomina, A. N. Baranov // *Journal of Obstetrics and Female Diseases*. – 2016. – V. LXV, №1. – P. 34–42.
4. Романова Л.Л. Несовершеннолетнее материнство как социальная проблема / Л.Л. Романова, М.Е. Тишковская, Е.С. Нюхтик // *Вестник АМГУ*. – 2017. – № 76. – С. 92–94.
Romanova L.L. Minor maternity as a social problem / L.L. Romanova, M.E. Tishkovskaya, E.S. Nyuhtik // *Vestnik AmGU*. – 2017. – № 76. – P. 92–94.
5. Российский статистический ежегодник 2017: статистический сборник. – М., 2017. – 689 с.
Russian statistical yearbook 2017: statistical compilation. – M., 2017. – 689 p.
6. Улеева Е.Г. Репродуктивные установки девушек-подростков с аддитивным поведением / Е.Г. Улеева, Е.Ю. Шкатова // *Профи-*

лактич. и клинич. медицина. – 2011. – № 2 (39). – С. 283–285.

Uleeva E.G. Reproductive attitudes of adolescent girls with addictive behavior / E.G. Uleeva, E.Yu. Shkatova // *Preventive and Clinical Medicine*. – 2011. – № 2 (39). – P. 283–285.

7. Chantrapanchikul P. Adverse pregnancy outcomes in cases involving extremely young maternal age / P. Chantrapanchikul, S. Chawanpaiboon // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120, № 2. – P. 160–164.

8. Connery H.S. Adolescent substance use and unplanned pregnancy: strategies for risk reduction / H.S. Connery, B.B. Albright, J.M. Rodolico // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 191–203.

9. Renner R.M. Abortion care for adolescent and young women / R.M. Renner, A. de Guzman, D. Brahmi // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 126, № 1. – P. 1–7.

10. Ganchimeg T. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study / T. Ganchimeg, E. Ota, N. Morisaki // *VJOG*. – 2014. – Vol. 121. – P. 40–48.

7. Chantrapanchikul P. Adverse pregnancy outcomes in cases involving extremely young maternal age / P. Chantrapanchikul, S. Chawanpaiboon // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 120, № 2. – P. 160–164.

8. Connery H.S. Adolescent substance use and unplanned pregnancy: strategies for risk reduction / H.S. Connery, B.B. Albright, J.M. Rodolico // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 191–203.

9. Renner R.M. Abortion care for adolescent and young women / R.M. Renner, A. de Guzman, D. Brahmi // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 126, № 1. – P. 1–7.

10. Ganchimeg T. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study / T. Ganchimeg, E. Ota, N. Morisaki // *VJOG*. – 2014. – Vol. 121. – P. 40–48.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

И.Э. Бородина, А.А. Попов, Л.А. Шардина, А.Н. Агеев

АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ: АССОЦИАЦИЯ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2019.66.32

УДК 616-002.77

В статье представлены 3 клинических случая артериита Такаясу с сосудистыми осложнениями и наличием полиморфизмов генов тромбофилии.

Ключевые слова: артериит Такаясу, полиморфизмы генов тромбофилии.

The article presents 3 clinical cases of Takayasu arteritis with vascular complications and the presence of polymorphisms of thrombophilia genes.

Keywords: Takayasu's arteritis, polymorphisms of thrombophilia genes.

Введение. Артериит Такаясу (АТ) относится к группе системных васкулитов (СВ) и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [4]. Болезнь поражает чаще женщин, нежели мужчин [16]. Кардиоваскулярная

патология занимает ведущее место в структуре смертности пациентов с артериитом Такаясу [10]. У больных с АТ наблюдается более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, чем в среднем в популяции, и значительно выше риск сосудистых событий по шкале Score в момент установления заболевания в сравнении с общей популяцией [6].

В настоящее время исследование маркеров тромбофилии представляет актуальную проблему. В ряде исследований доказана роль полиморфизмов генов тромбофилии и риска тромботических осложнений у детей, молодых людей [3,5] и беременных женщин [1, 2].

Случай № 1. Пациентка N., 1972 г. рождения. Суставной синдром дебютировал в 1998 г., когда через несколько дней после перенесенного острого цистита появились припухлость и

боли в голеностопных суставах. Далее постепенно присоединились боли в мелких суставах кистей, коленных. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с кратковременным эффектом. С 2002–2003 гг. отмечала субфебрильную лихорадку. В апреле 2005 г. имевшиеся клинические проявления были расценены как реактивный артрит (урогенный), хроническое течение, умеренная активность. Вместе с тем, в медицинских документах отмечены наличие грубого систолического шума на сосудах шеи, подключичной артерии справа, асимметрия пульса на лучевых артериях, разница артериального давления (АД) на правой и левой руках 40 мм рт.ст., субфебрилитет. Ультразвуковая диагностика (УЗДГ) аорты и её ветвей показала картину стеноза висцеральных ветвей аорты, левой почечной артерии, гемодинамически не-

ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России, г. Екатеринбург: **БОРОДИНА Ирина Эдуардовна** – аспирант, врач терапевт ГБУЗ СО «СОКБ» № 1, ORCID orcid.org/0000-0002-5636-5928, **ПОПОВ Артем Анатольевич** – д.м.н., проф., ORCID orcid.org/0000-0001-6216-2468, **ШАРДИНА Любовь Андреевна** – д.м.н., проф., ORCID orcid.org/0000-0003-3720-9193, **АГЕЕВ Артем Никифорович** – ассистент кафедры, врач рентгенолог ГБУЗ СО «СОКБ» № 1, ORCID orcid.org/0000-0001-7481-2528 <https://orcid.org/0000-0001-7481-2528> Scopus Author ID: 56043020100 ResearcherID: A-6890-2016.

значимого (<60%). Однако диагноз не был пересмотрен.

Получала лечение – плазмаферез № 3, пульс-терапию метипредом 240 мг № 3, сульфасалазин, делагил, но всю терапию самостоятельно отменила после выписки. До февраля 2012 г. чувствовала себя хорошо, но периодически беспокоили летучие боли в мелких суставах кистей, стоп, коленных, голеностопных, принимала нестероидные противовоспалительные с положительным эффектом.

В феврале 2012 г. развилось обострение суставного синдрома (коленные, мелкие суставы кистей), лечилась по месту жительства без улучшения – суставной синдром прогрессировал, вовлеклись мелкие суставы стоп, голеностопные, участились боли в шейном, грудном отделах позвоночника, возникли боли в затылочной области, головокружения, отмечалось периодически повышение температуры тела до 37,2°C к вечеру. В общем анализе крови: лейкоциты =11,8x10⁹/л, тромбоциты=601x10⁹/л, СОЭ=36 мм/ч. Иммунологический анализ крови: АСЛО=169, СРП=3 мг/л, АСТ=63, АЛТ=81, РФ – отрицательно, ИФА на хламидии – отрицательно, флюорография легких от 2012 г. – без патологии. Постоянно принимает нимесил, начала приём курантила, амлодипина.

В 2012 г. госпитализирована для уточнения диагноза, лечения в областной ревматологический центр, где с учётом наличия стенотических шумов над сосудами (сонные артерии слева, подключичная артерия справа, брюшная аорта, чревный ствол, почечные, подвздошные и бедренные), ослабления пульсации на лучевых артериях, субфебрилитета, воспалительных изменений в анализах крови диагностирован АТ с поражением дуги аорты, брахиоцефального ствола и почечных артерий. АД на ногах 170/130 мм рт.ст. В связи с воспалительной активностью (повышение СОЭ, СРБ, фибриногена) рекомендовано назначить преднизолон 40 мг/сут до нормализации показателей воспаления, затем постепенно снизить дозу до 7,5 мг/сут. У пациентки присутствовал суставной синдром с вовлечением суставов кистей и стоп, периартритами, болевым синдромом в позвоночнике. Рентгенологически выявлялся эрозивный артрит суставов стоп, дебют которого был хронологически связан с циститом, причем несколько лет назад уже диагностировалась урогенитальная инфекция. Рекомендована рентгенография грудного отдела позвоночника, крестцо-

во-подвздошных сочленений. После дообследования с учетом выявленного 2-стороннего сакроилиита 1-2 ст., артритов, энтезитов, урогенитальной инфекции в анамнезе диагностирован периферический спондилоартрит, в качестве базисной противовоспалительной терапии назначен сульфасалазин.

В ноябре 2013 г. лечилась в ревматологическом отделении, получила пульс-терапию метипредом 250 мг внутривенно №3. В декабре 2013 г. переведена в отделение сосудистой хирургии, где 10.12.2013 г. проведено протезирование брахиоцефального ствола. В послеоперационном периоде (11.12.2013 г.) развилось острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой внутренней сонной артерии. С этого времени постоянно принимала клопидогрел 75 мг/сут. После выписки из стационара принимала преднизолон 20 мг/сут. Рекомендации соблюдала. Регулярно наблюдалась у ревматолога. В марте 2015 г. в связи с клинико-лабораторной активностью (СОЭ=15 мм/ч, АСЛО=165) рекомендовано увеличить дозу преднизолона до 15 мг/сут. Тогда же была консультирована ангиохирургом. Компьютерная томография (КТ) брахиоцефальных сосудов выявила признаки окклюзии обеих общих сонных артерий (ОСА) с развитием коллатерального кровотока в обеих внутренних сонных артериях (ВСА) (рис. 1-2). При УЗДГ сосудов верхних конечностей гемодинамически значимых нарушений магистральных артерий не выявлено. Оперативное лечение не показано, рекомендовано продолжить прием клопидогрела.



Рис.1. КТ-ангиография сосудов головы и шеи пациентки N, корональная проекция: протяженные участки облитерации обеих общих сонных артерий



Рис.2. КТ-ангиография сосудов головы и шеи пациентки N, аксиальная проекция: сужены просветы общих сонных артерий с выраженным утолщением стенок

Гемостазиограмма от 17.10.2016: гематокрит=30%, тромбоциты=420*10⁹/л, АДФ 2,5 мкМ=21%, АПТВ=27,6 с, протромбиновое время=14,3 с, протромбиновый тест по Квику=94%, МНО=0,99 у.е., тромбиновое время=16,4 с, фибриноген 3,34 г/л, РФМК=5,5 мг/100мл, активность плазминогена=113%. Заключение: хронометрические параметры коагуляционного гемостаза в пределах нормы, умеренно повышен уровень РФМК, тромбоцитоз.

Таким образом, ассоциация воспалительного поражения крупных артерий с наличием генетически обусловленной тромбофилии обусловила развитие острого нарушения мозгового кровообращения. Верификация АТ и тромбофилии позволила назначить противовоспалительную и антиагрегантную терапию и, по крайней мере, отсрочить потребность в хирургическом лечении.

Случай № 2. Пациентка А., 1963 г. рождения. С юности отмечала загрудинные боли и одышку при нагрузке. При обследовании в 1994 г. отмечала головные боли, выраженную слабость, повышение СОЭ до 50 мм/ч. При обследовании отмечалась асимметрия пульса; по УЗДГ определялся стеноз правой внутренней сонной артерии (ПВСА), правой подключичной артерии (ППКА), левой подключичной артерии (ЛПКА); артериальная гипертензия до максимальных цифр 240/130 мм рт.ст. Однако АТ не был диагностирован.

С 2002 г. пациентка стала отмечать перемежающуюся хромоту нижних конечностей. Получала консервативную терапию в виде сосудистых препаратов: трентал 5.0 в/в, кавинтон 5.0 в/в, а также верапамил 80 мг – без эффекта. УЗДГ артерий нижних конечностей: стенозы подвздошных артерий, окклюзии поверхностных бедренных артерий (ПБА) с обеих сторон.

Весной 2007 г. обследовалась у ревматолога, с учетом данных обследования: шума при аускультации сонных артерий, асимметрии пульса, молодого возраста, стеноза по данным инструментального исследования, повышения СОЭ в анамнезе при исключении инфекции и иных причин, диагностирован артериит Такаясу, начат приём преднизолона в дозе 30 мг/сут. В 2007 г. в связи с гемодинамически значимыми стенозами проведено бифуркационное протезирование ПБС слева и справа. К терапии добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут. В 2008 г. повторная УЗДГ выявила признаки стеноза внутренней сонной артерии, подключичных артерий

с обеих сторон, стеноз общей сонной артерии слева, левой почечной артерии (ЛПА). 11.07.2008 произведено эндоваскулярное стентирование общей сонной артерии. Восстановлен кровоток в левой ОСА. В 2013 г. стала вновь отмечать боли в нижних конечностях, при обследовании выявлен тромбоз правой бранши аорто-бедренного (АБ) шунта. 20.06.2013 было проведено оперативное вмешательство: из разреза в проекции бедренного доступа выделены правая бранша АБ протеза, общая бедренная артерия (ОБА), глубокая бедренная артерия (ГБА), ПБА. Последние проходимы, к реконструкции пригодны. В области протезо-бедренного анастомоза наблюдаются окклюзия, тромботические массы. Сформирован дистальный анастомоз кросс-шунта по типу «конец в конец» с общим устьем ПБА, ГБА. Пуск кровотока – отчетливая пульсация протеза в ране, ПБА, ГБА.

По сегодняшний день продолжает наблюдение у ревматолога, ангиохирурга СОКБ №1, постоянный приём преднизолона 7,5 мг, аспирина, клопидогрела.

Коагулограмма от 2013 г.: гематокрит 39 % (35-47), АДФ 90 % (55-75), АПТВ 41,5 (28-40), тромбиновое время 15,5 (12-15 с), протромбиновое время по Квику 77 (75-120 %), МНО 1,18 (0,9-1,2), тромбиновое время 16,4 с (14-21), фибриноген 3,0 (2-4), РФМК 8 мг/100 мл (0-4,5), активность плазминогена 93 % (75-140). Заключение: повышенная агрегация тромбоцитов, хронометрическая нормокоагуляция, повышен уровень маркеров тромбинемии.

В этом случае развитие окклюзии сосудов после реконструктивных операций по поводу гемодинамически значимых стенозов, возможно, также было обусловлено генетической предрасположенностью к гиперкоагуляции.

Случай № 3. Пациентка С., 1959 г. рождения. Заболела в 1991 г.: остро развилась лихорадка, слабость. Стала отмечать боли, парестезии в верхних конечностях. К врачу не обращалась. Спустя несколько месяцев развилось острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне ПВСА, при осмотре отмечались снижение пульсации на верхних конечностях, артериальная гипертензия, систолический шум над подключичными артериями. Сформулирован клинический диагноз: АТ с поражением подключичных артерий, внутренней сонной артерии справа. Начат прием преднизолона внутрь в дозе 20 мг/сут, сосудистая терапия (курантил, кавинтон). В удов-

летворительном состоянии выписана домой с рекомендациями наблюдения у ревматолога. Ввиду полной клинико-лабораторной активности пациентка больше не появлялась в областном ревматологическом центре (ОРЦ). При телефонном контакте предъявляла жалобы на одышку, боли за грудиной при физической активности. Рекомендовано обследование у кардиолога, ревматолога.

В данном случае ассоциация воспалительного поражения крупных артерий с наличием генетически обусловленной тромбофилии обусловила развитие острого нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте.

Мы провели определение полиморфизмов генов гемокоагуляции у 3

пациентов с верифицированным АТ (табл. 1-3). У всех обследованных в молодом возрасте развились сосудистые осложнения – в 2 случаях в виде ишемического инсульта и у 1 пациентки в виде тромбоза аорто-бедренного шунта.

Все наши пациентки были носителями, как минимум, 3 аллельных вариантов генов тромбофилии. Считается, что риск повторных инсультов возрастает у носителей мультигенных комбинаций в 3-7 раз [9].

У всех пациенток зафиксированы генные комбинации, вовлекающие все 3 звена гемостаза: плазменный (гетерозиготный вариант гена фибриногена *FGB* у первой пациентки, гетерозиготный вариант гена *F13* у второй паци-

Таблица 1

Генетическое исследование на определение генетических маркеров тромбофилии от 2018 г. пациентки N

Фактор	Генотип пациента	Дикий тип
F2: 20210 (G на A)	GG	GG
F5: 1691 (G на A)	GG	GG
F7: 10976 (G на A)	GG	GG
F13: (G на T)	GG	GG
FGB: 455 (G на A)	GA	GG
ITGA2: 807 (C на T)	CT	CC
ITGB3: 1565 (T на C)	TC	TT
PAI-1: 675 (5 G на 4 G)	5G4G	5G5G

Таблица 2

Генетическое исследование на определение генетических маркеров тромбофилии от 2018 г. пациентки А

Фактор	Генотип пациента	Дикий тип
F2: 20210 (G на A)	GG	GG
F5: 1691 (G на A)	GG	GG
F7: 10976 (G на A)	GG	GG
F13: (G на T)	GT	GG
FGB: 455 (G на A)	GG	GG
ITGA2: 807 (C на T)	CT	CC
ITGB3: 1565 (T на C)	TT	TT
PAI-1: 675 (5 G на 4 G)	4G4G	5G5G

Таблица 3

Генетическое исследование на определение генетических маркеров тромбофилии от 2018 г. пациентки S

Фактор	Генотип пациента	Дикий тип
F2: 20210 (G на A)	GG	GG
F5: 1691 (G на A)	GG	GG
F7: 10976 (G на A)	GA	GG
F13: (G на T)	GG	GG
FGB: 455 (G на A)	GG	GG
ITGA2: 807 (C на T)	CT	CC
ITGB3: 1565 (T на C)	CC	TT
PAI-1: 675 (5 G на 4 G)	5G4G	5G5G

ентки, и гетерозиготный вариант гена *F7* у третьей пациентки); тромбоцитарный (у всех пациенток зафиксирован гетерозиготный вариант гена *ITGA2*, гетерозиготный вариант гена *ITGB3* у первой пациентки и гомозиготный вариант гена *ITGB3* у третьей); системы фибринолиза (гетерозиготные варианты гена *PAI-1* у первой и третьей пациенток и гомозиготный вариант *PAI-1* у второй).

Полиморфизмы по 7 и 13 факторам свертывания считаются протективными в плане тромбообразования. Их роль в качестве тромбофильных полиморфизмов еще обсуждается.

Интересно, но у всех пациенток был отмечен полиморфизм *ITGA2* и *PAI-1*. Вариант *ITGA2*: 807 (С на Т) ведет к увеличению плотности коллагеновых рецепторов на мембране тромбоцитов [7], что при наличии дефекта в эндотелиальной выстилке приводит к повышенной адгезии тромбоцитов и развитию тромбоза *in situ*.

Вариант *PAI-1*: 675 (5 G на 4 G) выступает в качестве ингибитора фибринолиза [15]. В настоящий момент изучается роль данного полиморфизма в развитии иммунопатологического процесса. Имеются данные, что при участии *PAI-1* возможна активация проформ ферментов системы матриксных металлопротеиназ [10]. Также обсуждается роль *PAI-1* в качестве ингибитора процессов клеточной миграции и фагоцитоза, что также вносит важное значение в иммунопатологические процессы [11, 14].

Ранее были описаны случаи ассоциации АТ и мутации Лейдена [17]. Однако в представленных нами случаях данной ассоциации не прослеживалось.

В последние годы характеристики современной медицины принято давать, используя концепцию «4 П»: предиктивная, персонализированная, превентивная, партисипативная [12].

С позиций концепции «4 П», своевременное обследование пациентов на полиморфизм генов маркеров тромбофилии является крайне актуальным, поскольку адекватная оценка риска сосудистых осложнений позволит начать своевременную профилактику обсуждаемых событий. Кроме того, получены доказательства, что мута-

ция тромбоцитарного гликопротеина *ITGB3* (гомо- или гетерозиготная) обуславливает развитие резистентности к антиагрегантному действию аспирина [8]. Выявление генетических маркеров тромбофилии позволяет персонализированно подходить к назначению дезагрегантной терапии пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Исследование паттернов полиморфизма генов гемокоагуляции также позволяет конкретизировать дальнейший объем лабораторных исследований. Например, первой пациентке, исходя из данных генотипирования, следует мониторировать уровни фибриногена, РФМК, протромбиновое время, концентрацию ингибитора активатора плазминогена, количество тромбоцитов, тромбоэластограмму, тесты на агрегацию тромбоцитов.

По результатам генотипирования, пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни, дальнейшим лабораторным исследованиям с последующей консультацией врача лаборатории реологии и гемостаза для подбора персонализированной терапии дезагрегантами или антикоагулянтами.

Представленные случаи отражают несомненную актуальность генетических исследований. Необходимы дальнейшие исследования особенностей полиморфизма генов тромбофилии у пациентов с артериотом Такаюсу.

Литература

1. Генетические основы предрасположенности к акушерской и гинекологической патологии / Т. Э. Иващенко [и др.] // Молекулярная дисциплина. – 2007. – № 3. – С. 19-26.
Genetic bases of predisposition to obstetric and gynecological pathology / T. E. Ivashchenko [et al.] // Molecular discipline. – 2007. – № 3. – P. 19-26.
2. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу / Г.С. Демин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 4. – С. 74-86.
Demin G.S. Genetic aspects of predisposition to preeclampsia / G.S. Demin // Journal of Obstetrics and Female Diseases. – 2007. – № 4. – P. 74-86.
3. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей: Методическое пособие для врачей / Под ред. А.П. Момота. – Барнаул, 2009. – С. 58.

Early ischemic strokes and hematogenous thrombophilia: a methodological guide for doctors / Edited by Momot A.P. – Barnaul, 2009. – P. 58.

4. Ревматология. Национальное руководство / Е.Л. Насонов [и др.] – М.: Геотар – Медиа, 2010. – 539-567.

Rheumatology. National guide / E. L. Nasonov [et al.] // – М.: Geotar – Media, 2010. – P. 539-567.

5. Роач Е.С. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых / Е.С. Роач, Дж. Биллер // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 260. – P. 7-23.

Roach E.S. Vascular diseases of the brain and spinal cord in children and young adults / E.S. Roach, J. Biller // Medical and Pharmacy News. – 2008. – № 260. – С. 7-23. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139644235.027>

6. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis / Alibaz-Oner [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2017. – № 56 (11). – P. 1939-1944. doi: 10.1093/rheumatology/kex300.

7. Association of the -92 C/G and 87 C/T polymorphisms of the alpha2 beta1 receptor density / N. Ajzenberg // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – № 25 (8). – P. 1756-1760. doi: 10.1161/01.ATV.0000173308.13054.4f

8. Aspirin resistance: clinical significance and genetic polymorphism / Z.H. Xu [et al.] // J Int Med Res. – 2012. – № 40 (1). – P. 282-92. doi: 10.1177/147323001204000128 (17)

9. Cardiac manifestations of Takayasu's disease: observation and review of the literature. A. Bouzerda [et al.] // Pan Afr Med J. – 2016. – № 24. – P. 82. doi: 10.11604/pamj.2016.24.82.9320. (9)

10. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke / V. Ganesan [et al.] // ANN Neurol. – 2003. – №53. – P. 167-173. doi: 10.1002/ana.10423 (13)

11. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society / M. Flores [et al.] // Per. Med. – 2013. – № 10 (6). – P. 565-576. doi: 10.2217/pme.13.57

12. PAI-1: An Integrator of Cell Signaling and migration [Электронный ресурс] / R. Czekay [et al.] // Int J. Cell. Biol. – 2011. – Режим доступа : <https://www.hindawi.com/journals/ijcb/2011/562481>. doi.org/10.1155/2011/562481

13. Plasminogen activator inhibitor -1 in the pathogenesis of asthma / S. Cho [et al.] // Exp. Biol. Med. – 2004. – № 229 (2). – P. 138-146 doi: 10.1177/153537020422900202

14. Plasminogen activator inhibitor type 1 regulates microglial mortality and phagocytic activity / H. Jeon [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2012. – № 9. – P.149. doi: 10.1186/1742-2094-9-149.

15. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 / H. Lijnen [et al.] // J Thromb Haemost. – 2005. – № 3 (1). – P. 35-45. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00827.x

16. Takayasu arteritis in a young female / B. Yousefghahari [et al.] // Caspian J Intern Med. – 2011. – 2(3). – P. 283-285. PMID: 24049588

17. Takayasu's arteritis associated with factor V Leiden / D. Shin [et al.] // Am J Hematol. – 1999. – № 60 (3). – P. 237-8. PMID: 10072118