

**АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРНОЙ ЗНАЧИМОСТИ
БИОМАРКЕРОВ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
Воронеж, e-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru*

Цель исследования: оценить предикторную значимость биомаркеров сосудистых нарушений - альдостерона, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, фактора некроза опухолей-альфа у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса и сахарным диабетом. Обследовано 96 больных с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса и сахарным диабетом, I и II функционального класса, средний возраст $64,2 \pm 1,3$ года. Контрольную группу составили 30 человек. Больные разделены на 2 группы: 1-я группа - больные с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса и сахарным диабетом, перенесшие инфаркт миокарда, 47 человек; 2-я группа - больные с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса и сахарным диабетом, 49 человек. Пациентам проведено общеклиническое обследование, определены сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений. Через 12 месяцев учтено количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за этот период: инфаркт миокарда, госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Повторно определены сывороточные уровни биомаркеров у больных, перенесших неблагоприятные события. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Исходно сывороточные уровни биомаркеров больных 1-й группы значимо превышали таковые больных 2-й группы. Через 12 месяцев сывороточные уровни биомаркеров пациентов, перенесших неблагоприятные события за этот период, были значимо выше исходных в обеих группах; степень повышения уровней биомаркеров больных 2-й группы превышала таковую больных 1-й группы. Выявлена отрицательная корреляция сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками наступления неблагоприятных событий. развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий значимо повышаются сывороточные уровни биомаркеров сосудистых нарушений. С повышением сывороточных уровней этих биомаркеров сокращаются сроки наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Указанные биомаркеры являются предикторами развития неблагоприятных событий у этих больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, биомаркеры сосудистых нарушений.

**ANALYSIS OF THE PREDICTIVE VALUE OF BIOMARKERS
OF VASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
WITH MODERATELY REDUCED EJECTION FRACTION AND DIABETES MELLITUS**

Efremova L.S., Vasilieva L.V., Gosteva E.V.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Voronezh, e-mail: ljudmilarogowa@yandex.ru*

Aim: to evaluate the predictive value of aldosterone, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, tumor necrosis factor-alpha, lipoprotein-associated phospholipaseA2 in patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction and diabetes mellitus. The study included 96patients, with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction and diabetes mellitus, I and II functional class, age $64,2 \pm 1,3$ years. Control group- 30 people. Group1 -patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction, diabetes mellitus and myocardial infarction, 47 people; group2 -patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction and diabetes mellitus, 49 people. Serum levels of biomarkers were determined. After 12 months, the number of myocardial infarctions and hospitalizations during this period was taken. Serum levels of biomarkers were determined again in patients who had vascular complications. Differences were statistically significant at $p < 0,05$. At baseline, serum levels of biomarkers in group1 significantly exceeded those in group2. After 12 months, serum levels of biomarkers in patients who had vascular complications during this period were significantly higher than baseline in both groups; the degree of increase in biomarker levels in

group2 exceeded that in group1. Negative correlation was found between serum levels of biomarkers and timing of vascular complications. In patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction and diabetes mellitus, serum levels of biomarkers significantly increase with development of vascular complications. With an increase in serum levels of biomarkers, the timing of vascular complications decreases. These biomarkers are predictors of myocardial infarction or hospitalization.

Keywords: chronic heart failure, diabetes mellitus, biomarkers of vascular complications.

Введение. Сочетанное течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) часто осложняется неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (НС). Наиболее опасными из них являются инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть. СД является фактором риска развития ХСН и отягощает её течение [1]. Для ХСН и СД характерны общие патогенетические механизмы: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, изменение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, повреждающее действие гипергликемии, атерогенез [2]. Вследствие нейрогуморальной активации происходит избыточная выработка альдостерона (АЛ), в результате чего нарушается водно-солевой обмен, прогрессирует эндотелиальная дисфункция, развивается фиброз миокарда [3]. Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-а) поддерживает хронический воспалительный процесс, способствует прогрессированию дисфункции эндотелия и метаболических нарушений [4]. ФНО-а индуцирует повышенную выработку тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Гиперпродукция ТИМП-1 сопровождается нарушением структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса с последующим развитием фиброза и ремоделирования миокарда [5]. Оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипергликемия способствуют процессам атерогенеза. В развитии и прогрессировании атерогенеза принимает участие липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2) [6]. Изучение предикторной значимости АЛ, ФНО-а, ТИМП-1, ЛП-ФЛА2 для развития НС у больных с коморбидностью ХСН и СД представляет интерес для клинической практики. Особенно актуально исследование предикторной роли биомаркеров сосудистых нарушений у больных СД и ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка [7], так как литературные сведения об особенностях течения ХСНунФВ и СД малочисленны, а предикторная значимость биомаркеров сосудистых нарушений у больных СД и ХСНунФВ является малоизученной проблемой кардиологии.

Цель: оценить предикторную значимость биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 для развития НС у больных ХСНунФВ и СД.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 96 больных с диагнозом ХСНунФВ и СД (средний возраст $64,2 \pm 1,3$ года), из них 55 мужчин (57,3%) и 41 женщина (42,7%). I ФК ХСН по классификации NYHA диагностирован у 39 больных (40,6%), II ФК ХСН - у 57 пациентов (59,4%). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа -

больные с ХСНунФВ и СД, перенесшие ИМ, 47 человек (48,9%); 2-я группа - больные с ХСНунФВ и СД, 49 человек (51,1%). Исследуемые группы больных сопоставимы по демографическим и антропометрическим показателям. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения больных в исследование: возраст старше 18 лет, наличие подтвержденных диагнозов ХСНунФВ I, II ФК и СД 2 типа в стадии компенсации, умеренно сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ= 41-49%), а также перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе давностью более 6 месяцев. Критерии исключения: наличие острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда в анамнезе давностью менее 6 месяцев, ХСН III, IV ФК по классификации NYHA, сохранённая ФВ ЛЖ (50% и выше) и сниженная ФВ ЛЖ (40% и ниже), острые инфекционные заболевания, алкоголизм, психические заболевания. Всем участникам исследования проведено общеклиническое обследование, эхокардиография, биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного и липидного обмена. Уровни биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови определялись методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем Aldosteron EIA, Diagnostic Sistems Laboratories (США) для АЛ, Cloud-Clone Corp. (Китай) для ТИМП-1, Cloud-Clone Corp. (Китай) для ЛП-ФЛА2, «Вектор-Бэст» (Россия) для ФНО-а. Референсные значения: АЛ: 58–172 пг/мл; ТИМП-1: 430-650 нг/мл; ЛП-ФЛА2: 0-200 нг/мл; ФНО-а: 0–8 пг/мл.

Через 12 месяцев после исходного исследования у пациентов обеих групп собрана информация о количестве развившихся НС за этот период. Учитывалось развитие ИМ, госпитализация в результате декомпенсации ХСН, летальные исходы от сердечно-сосудистых причин. Больным, перенесшим НС в течение 12 месяцев, повторно определены сывороточные уровни биомаркеров сосудистых осложнений.

Для статистической обработки данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0. Для анализа количественных данных применялись методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Фишера) статистики. При нормальном распределении данных количественные величины представлены в виде выборочного среднего (M) \pm стандартного отклонения. Для исследования взаимосвязей между показателями использовался корреляционный анализ. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем участникам исследования определялись сывороточные уровни биомаркеров: АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД

Показатель	1-я гр. ХСН+СД+ИМ, n=47	2-я гр. ХСН + СД, n=49	Контрольная гр., n=30
АЛ, пг/мл	276,65±1,99 * #	172,94±1,6*	126,43±2,27
ТИМП-1, нг/мл	1861,66±16,51 * #	1038,04±15,56*	610,33±8,69
ФНО-а, пг/мл	25,52±0,54 * #	20,53±0,51*	6,04±0,22
ЛП-ФЛА2, нг/мл	815,35±3,33 * #	372,84±1,95*	163,64±0,64

Примечание: n – количество человек; * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; # - p<0,05 между 1-й и 2-й группой.

Содержание биомаркеров сосудистых нарушений в сыворотке крови пациентов обеих групп значимо превышало таковые контрольной группы, а сывороточные уровни этих биомаркеров у больных 1-й группы были выше таковых 2-й группы: АЛ - на 37,4%, ТИМП-1 - на 44,2%, ФНО-а - на 19,6%, ЛП-ФЛА2 - на 54,3%.

Через 12 месяцев после исходного исследования у пациентов обеих групп собрана информация о количестве развившихся НС за этот период. Учитывалось развитие ИМ, госпитализация в результате декомпенсации ХСН, летальные исходы от сердечно-сосудистых причин. Информация была получена при контактах с больными по телефону, при визитах больных в стационар и по результатам выписок из стационаров.

В результате через 12 месяцев летальных исходов в обеих группах пациентов не было, 3 пациента прекратили участие в исследовании.

У пациентов, имевших за 12 месяцев НС, учитывались сроки наступления ИМ или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН: отмечалось количество месяцев, прошедших с момента исходного обследования пациентов и определения исходного уровня биомаркеров, до наступления НС. По данным, количество месяцев составило от 2 до 10.

Количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 месяцев отражено в таблице 2.

Таблица 2

Количество неблагоприятных событий у пациентов исследуемых групп через 12 месяцев

Показатель	Инфаркт миокарда, кол-во за 12 мес., n, %	Госпитализации, кол-во за 12 мес., n, %	Всего НС за 12 мес., n, %
1-я гр. ХСН+СД+ИМ, n=46 (100%)	7 (15,2%)	22 (47,8%)	29 (63,1%)
2-я гр. ХСН+СД, n=47 (100%)	4 (8,5%)	13 (27,7%)	17 (36,2%)
Всего, n=93 (100%)	11 (11,8%)	35 (37,6%)	46 (49,5%)

Примечание: n – количество человек.

Количество пациентов, перенесших НС за 12 месяцев, составило 49,5% от общего числа пациентов (n=93). Количество ИМ в 1-й группе исследования превышало таковое во 2-й группе и составило 15,2% и 8,5% соответственно. Количество случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН было выше в 1-й группе, составив 47,8% против 27,7% во 2-й группе исследования.

Пациентам, перенесшим НС в течение 12 месяцев, проведено повторное определение сывороточного уровня биомаркеров: АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2. Результаты этого исследования отражены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями за 12 месяцев

Показатель	1-я гр. исходно, n=47	1-я гр. через 12 мес., n=29	2-я гр. исходно, n=49	2-я гр. через 12 мес., n=14
АЛ, пг/мл	276,65±1,99	366,01±2,54*	172,94±1,6	294,11±4,52#
ТИМП-1, нг/мл	1861,66±16,51	2675,43±19,92*	1038,04±15,56	1914,17±31,13#
ФНО-а, пг/мл	25,52±0,54	39,74±0,58*	20,53±0,51	35,88±0,87#
ЛП-ФЛА2, нг/мл	815,35±3,33	1002,5±3,18*	372,84±1,95	545,5±18,67#

Примечание: n – количество человек; * - p<0,05 между показателями 1-й группы исходными и через 12 месяцев; # - p<0,05 между показателями 2-й группы исходными и через 12 месяцев.

У пациентов 1-й группы, перенесших НС в течение 12 месяцев, выявлено значимое повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых осложнений по сравнению с

исходными данными: АЛ на 24,4%, ТИМП-1 на 30,4%, ФНО-а на 28,9%, ЛП-ФЛА2 на 18,6%. У пациентов 2-й группы, перенесших НС в течение 12 месяцев, выявлено значимое повышение сывороточных уровней биомаркеров по сравнению с исходными данными: АЛ на 41,2%, ТИМП-1 на 45,8%, ФНО-а на 48,4%, ЛП-ФЛА2 на 31,6%. Из этих результатов следует, что степень повышения уровней биомаркеров у больных 2-й группы, ранее не имевших неблагоприятных событий, превышала таковую у больных 1-й группы, с перенесенным ИМ в анамнезе.

Проведен анализ корреляционных связей сывороточных уровней биомаркеров сосудистых осложнений со сроками наступления НС. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Корреляционные связи сывороточных уровней биомаркеров со сроками наступления НС:
ИМ, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН

Показатель	АЛ, пг/мл	ТИМП-1, нг/мл	ФНО-а, пг/мл	ЛП-ФЛА2, нг/мл
Количество месяцев от исходного исследования до ИМ	- 0,21	- 0,22	- 0,17	-0,22
Количество месяцев от исходного исследования до госпитализации	-0,43	-0,46	-0,38	-0,42

Примечание. Для всех значений коэффициента корреляции $p < 0,05$.

В результате корреляционного анализа выявлены обратные статистически значимые корреляции сывороточных уровней биомаркеров сосудистых нарушений со сроками наступления госпитализации и развития ИМ у пациентов обеих групп. Полученные отрицательные значения коэффициентов корреляции АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 с количеством месяцев до наступления НС позволяют сделать вывод об обратной связи между величинами уровней биомаркеров и сроками наступления НС: чем выше уровни биомаркеров, тем быстрее наступит НС.

Таким образом, в результате проведенного исследования авторами установлено, что биомаркеры АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2, участвующие в основных патофизиологических механизмах развития и прогрессирования ХСН и СД, являются предикторами развития НС у больных ХСНунФВ и СД. Патофизиологические процессы при развитии НС сопровождаются повышением сывороточных уровней биомаркеров АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 в крови больных ХСНунФВ и СД. Результаты проведенного авторами исследования согласуются с

данными других исследований, в которых установлено повышение сывороточных уровней биомаркеров сосудистых осложнений при развитии НС.

Так, в результате изучения сывороточного уровня АЛ в крови больных ХСН при увеличении функционального класса ХСН было выявлено повышение уровня этого биомаркера в результате нейрогуморальной активации, что способствовало нарушению метаболизма, ремоделированию миокарда, развитию сосудистых осложнений [8]. Установлено, что повышение уровня АЛ сопровождается прогрессированием ХСН у больных с коморбидностью ХСН и СД, усугублением ее клинических проявлений и нарастанием нарушений углеводного обмена [9].

При проведении исследования уровня ТИМП-1 в сыворотке крови больных с инфарктом миокарда было выявлено существенное повышение уровня этого биомаркера, что способствовало формированию фиброза миокарда у пациентов [10]. В другом исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД определялись высокие значения ТИМП-1 в сыворотке крови как результат нарастания ишемических изменений миокарда, что подтверждало усиление процессов коллагенообразования и фиброза миокарда на фоне СД [11]. При изучении содержания ФНО-а в сыворотке крови у больных с инфарктом миокарда был выявлен его повышенный уровень, что поддерживало хроническое воспаление в сердечно-сосудистой системе, способствовало дисфункции миокарда, развитию дислипидемии, активации ЛП-ФЛА2 [12]. Высокие уровни ФНО-а в крови способствуют развитию патологического ремоделирования миокарда, приводят к снижению его сократительной способности, нарушению диастолической функции миокарда [13]. В результате исследования было установлено также, что высокие значения уровня ФНО-а могут длительное время сохраняться после перенесенного инфаркта миокарда [14]. При проведении изучения уровня ЛП-ФЛА2 в крови пациентов с ишемической болезнью сердца и СД были выявлены высокие значения этого биомаркера, что указывало на усиление атерогенеза и способствовало развитию сосудистых осложнений у этих больных [15].

Заключение

С развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНунФВ и СД происходит значимое повышение уровней биомаркеров: АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2. С повышением сывороточных уровней биомаркеров сосудистых осложнений сокращаются сроки наступления сосудистых осложнений у больных ХСНунФВ и СД. Биомаркеры АЛ, ТИМП-1, ФНО-а, ЛП-ФЛА2 являются предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСНунФВ и СД.

Список литературы

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25. № 11. С. 40-83. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Ефремова Л.С., Васильева Л.В. Роль биомаркеров в патогенезе хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом // Практическая медицина. 2022. Т.20. № 7. С. 117-121. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-7-117-121.
3. Pugliese N.R., Masi S., Taddei, S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure // Heart Fail. Rev. 2020. Vol.25. P. 31-42. DOI: 10.1007/s10741-019-09855-5.
4. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6. № 9. С. 523–527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.
5. Ефремова Л.С., Васильева Л.В., Гостева Е.В. Значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухолей альфа для диагностики прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом // Медицинский альманах. 2021. Т. 4. № 69. С. 48-54. URL: <https://www.files.pimunn.ru/almanakh/2021/веб-4-69-2021.pdf>. (дата обращения: 12.02.2025).
6. Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues // Medicinal Research Reviews. 2020. Vol. 40. № 1. P.79– 134. DOI: 10.1002/med.21597.
7. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Венжега В.В. Место пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка в общей популяции больных хронической сердечной недостаточностью // Архивъ внутренней медицины. 2021. Т. 11. № 2. С.111-121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121.
8. Гостева Е.В., Шепель Р.Н., Осипова О.А. Взаимосвязь альдостерона и маркеров фиброза в патогенезе хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса в разных возрастных группах // Актуальные проблемы медицины. 2020. Т. 43. № 2. С. 216-228. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-2-216-228.
9. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 1. С. 10-16. DOI:10.15829/1560-4071-2021-3991.
10. Печерина Т.Б., Барбара О.Л. Матриксные металлопротеиназы. клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4. № 2. С. 84-94. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94.

11. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 10. С. 39-67. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3967.
12. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Заяева А.А., Вахрушева А.В. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий // Таврический медико-биологический вестник. 2021. Т. 24. № 3. С. 77-89 DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89.
13. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Малкова М.И. Влияние сахарного диабета II типа на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов госпитального регистра // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. № 5. С. 124-129. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).124-129.
14. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т. 10. № 6. С. 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
15. Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование // Кардиология. 2020. Т. 60. № 8. С. 98–105. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966.