

心肌重建术后冠状动脉支架置入术的中年男性IL-4、IL-8和TNF- α 水平的研究

LEVELS IL-4, IL-8, TNF- α IN MIDDLE-AGED MEN WITH STENTED CORONARY ARTERIES AFTER REPEATED MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

© V.S. Vasilenko¹, E.A. Kurnikova², V.A. Gostimskiy¹, S.V. Shenderov², A.E. Blinov¹, O.N. Varlamova¹, E.A. Dement'eva¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vasilenko VS, Kurnikova EA, Gostimskiy VA, Shenderov SV, Blinov AE, Varlamova ON, Dement'eva EA. Levels IL-4, IL-8, TNF- α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):43-50. <https://doi.org/10.17816/PED12343-50>

Received: 15.04.2021

Revised: 14.05.2021

Accepted: 23.06.2021

绪论。目前,已经确定炎症细胞因子参与了冠心病发展的各个阶段。已有科学证明,冠心病的严重程度与促炎细胞因子水平的增加直接相关,而促炎白细胞介素IL-8和抗炎白细胞介素IL-4的作用数据相互矛盾。

本研究的目的是评估反复冠脉支架置入的各种冠心病患者的促炎细胞因子(IL-8, TNF- α)和抗炎白细胞介素(IL-4)水平。

材料与方法。通过固相酶免疫分析的方法,对28例曾发生心肌梗死并支架植入术的梗死相关动脉患者进行细胞因子测定,这些患者因急性冠状动脉综合征的发展而再次住院,并进行了冠状动脉反复支架植入术。对24例慢性心脏病患者的细胞因子水平进行了测定,这些患者此前曾发生心肌梗死,并对梗死相关动脉进行支架植入术,这些患者入院接受分期冠状动脉支架植入术。

结果。慢性冠脉综合征患者IL-4水平在参考值范围内,急性冠脉综合征患者IL-4水平升高分别为 3.70 ± 0.24 和 359.80 ± 66.94 pg/ml, $p \leq 0.001$ 。慢性冠脉综合征患者IL-8水平也在参考值范围内,而急性冠脉综合征组IL-8分别升高 7.34 ± 1.29 和 69.75 ± 18.25 pg/ml, $p \leq 0.001$ 。

关键词: 急性冠脉综合征; 慢性冠状动脉综合征; 心肌梗死; 冠状动脉支架; 细胞因子; IL-4; IL-8; 肿瘤坏死因子; 心肌梗塞。

Background. It has now been established that inflammatory cytokines are involved in all the stages of the development of coronary heart disease. It has been scientifically proved that the severity of coronary heart disease directly correlates with the increase in the level of proinflammatory cytokines, while data on the role of proinflammatory interleukin IL-8 and anti-inflammatory interleukin IL-4 are contradictory.

The aim of the study was to evaluate the levels of proinflammatory cytokines (IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory interleukin (IL-4) in patients with various forms of coronary heart disease who underwent re-stenting of the coronary arteries.

Materials and methods. By the method of enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of cytokines were determined in 28 patients who had previously undergone myocardial infarction with stenting of an infarct-related artery, re-admitted due to the development of acute coronary syndrome, who underwent repeated stenting of coronary arteries. The same method was performed on 24 patients who also had previously undergone myocardial infarction with stenting of the infarction-associated artery, who were admitted to the clinic for staged stenting of the coronary arteries.

Results. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-4 do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-4 there was an increase 3.70 ± 0.24 and 359.80 ± 66.94 pg/ml, $p \leq 0.001$. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-8 do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-8 there was an increase 7.34 ± 1.29 and 69.75 ± 18.25 pg/ml, $p \leq 0.001$.

Conclusions. The increase in the level of IL-4 has a compensatory character and, along with a slight increase in TNF- α , can be considered as a positive factor stabilizing the course of the disease.

Keywords: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; myocardial infarction; stenting of coronary arteries; cytokines; interleukin-4; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha; myocardial infarction.

研究现实性

尽管冠心病 (CHD) 的各种治疗 (比如计算机断层扫描冠状动脉造影术, 血管内成像方法) 和诊断方法不断被引入临床实践, 但在经济发达国家, 心血管系统疾病仍在人口死亡率和致残率中占据领先地位[2,13]。

在工业化国家, 35岁以上的人群中, 冠心病几乎占有所有死亡人数的三分之一[11]。根据Rosstat的数据, 在俄罗斯联邦循环系统疾病的死亡率结构中, 2018年冠心病占有所有病例的一半以上 (52.6%) [21]。尽管全国所有主要诊所都在广泛采用有创治疗冠心病的方法, 但2018年有54.427人因心肌梗死死亡 (循环系统疾病死亡结构的6.5%), 这明显超过了北美和欧洲类似指标[2,3]。

冠心病的危险因素包括高水平的低密度脂蛋白 (VLDL)、糖尿病、肥胖、恶性高血压、家族史、肾病、自身免疫性疾病、吸烟、可卡因或安非他明滥用、慢性艾滋病毒和贫血[8]。冠心病发展的主要病因因素有: 动脉粥样硬化, 单核白细胞浸润的慢性炎性病变, 血管平滑肌细胞增殖, 细胞外基质积聚[10,20]。

急性冠脉病变包括: 伴/不伴ST段抬高的心肌梗死 (ACS—急性冠脉综合征)、不稳定性心绞痛, 其心肌损害程度不同[3]。

慢性冠状动脉病变的临床变异包括心绞痛患者、近期心力衰竭患者、无症状患者或近期行心肌血运重建术的患者。

急性冠状动脉病变最常见的原因是动脉粥样硬化斑块的轮胎受损, 这是动脉粥样硬化血栓形成的一个触发器。同时, 冠状动脉狭窄程度并不总是达到临界值。另一个原因是冠状动脉原发性血栓形成, 这是在凝血系统紊乱的背景下发生的, 或在不以冠状动脉狭窄为特征的心律失常的背景下发生的。不总是需要冠状动脉支架的原因之一是冠状动脉的自发剥离, 这导致心肌梗死的发展, 最常在年轻和中年妇女中观察到[1]。而最罕见的原因被认为是由内皮或血管功能障碍引起的冠状动脉血管痉挛 (Prinzmetal心绞痛的一种变体) [9]。

根据各种资料, ST段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中约40–60%的患者患有多血管冠状动脉疾病 (MVCAD—multivessel coronary disease) [18,19]。多血管缺血性心脏病是在两条或两条以上的大冠状动脉 (直径 $\geq 2.5\text{mm}$) 存在血流动力学显著狭窄 ($>70\%$) 时确定的[5]。心肌血管重建术的策略, 如在一次住院或进行分期血管重建术的同时对所有血流动力学显著的冠状动脉狭窄或仅梗死相关动脉进行支架植入术, 随后对血流动力学显著的狭窄进行支架植入术, 在这组患者中尚未得到明确的确定, 仍是讨论的主题[4,6]。最近的一项研究证实 (对来自10个随机试验的7423名患者进行meta分析), 完全性血运重建术 (CR) 患者的MACE (Major adverse cardiovascular events) (死亡/心肌梗死/卒中) 发生率显著低于梗死相关的动脉血运重建术患者。这种显著下降主要是由于在完全性血运重建术组中反复血运重建术的频率较低, 在STEMI期间进行完全性血运重建术时比期更明显[17]。

炎症因子和生长因子参与了冠心病发展的各种分子/细胞途径,包括STAT(转录激活因子)、MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)和SMAD(转录因子家族)[7,15]。临床研究表明,促炎细胞因子(干扰素- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-9和IL-17)水平的升高与冠状动脉造影确定的冠状动脉损伤程度直接相关。目前对冠心病患者IL-4水平的研究显示了矛盾的结果[14]。IL-8作为冠心病风险指标的作用也相当模糊。在实验研究中观察到的IL-8的促炎和抗缺血的主要特性可能部分解释了IL-8与动脉粥样硬化相关的心血管疾病风险的不一致关系[16]。从结构上看,IL-8是一种白细胞趋化剂,也存在于动脉粥样硬化斑块中,通过增加白细胞外渗和内皮细胞的黏附,促进其不稳定性的发展[12]。同时,IL-8在缺血组织中加速新生血管,促进血管生成。根据一些数据,高水平的IL-8不能被认为是未来心血管疾病风险的标志,而不管潜在原因,它们都与死亡风险增加有关[16]。

因此,炎症生物标志物,特别是促炎和抗炎细胞因子,在冠心病的发生和发展中发挥重要作用。他们的研究有助于更好地了解血管损伤的机制,并为预测冠心病患者的治疗结果提供最客观的标志物。

本研究的目的是评估在接受冠状动脉支架植入式支架治疗的各种冠心病患者中促炎细胞因子(IL-8,TNF- α)和抗炎白细胞介素(IL-4)的水平。

材料与方法

这项研究是根据2000年修订的《良好临床实践标准》(Good Clinical Practice)和《世界医学协会赫尔辛基

宣言》的原则《在人的参与下进行科学医学研究的道德原则》进行的。本研究的方案由研究中心的伦理委员会批准。在纳入研究之前,所有患者均获得书面知情同意。

研究对象为男性患者52例,慢性冠脉综合征(CCS)组年龄为45-59岁,急性冠脉综合征组年龄为46-60岁。

排除标准:I型和II型糖尿病;需要肾脏替代治疗的慢性肾脏疾病;持续的炎症性疾病可能会影响细胞因子状态的额外变化;冠心病的血管痉挛与非冠状动脉特征。

所有患者被分为两组:

第一组包括28名(53.9%)确诊为急性冠脉综合征的男性(急性冠脉综合征随后发展为不稳定心绞痛,在过去的2-6年期间有STEMI病史,使用药物涂层支架对梗死依赖动脉进行血运重建)。在这组中,对血流动力学显著狭窄的患者反复进行急诊支架植入术;

第二组包括24名(46.1%)因慢性冠脉综合征入院的男性,既往有2-6个月的病史。STEMI与使用药物涂层支架进行梗死依赖动脉血管重建。在这一组中,对血流动力学显著的狭窄进行分期(计划)支架植入。

所有患者都接受了全面的临床检查。根据研究目的,在冠状动脉造影前,检测患者血液中促炎细胞因子(TNF- α , IL-8)和抗炎白细胞介素(IL-4)。采用固相酶免疫分析法,在Uniplan仪器(Pikon有限公司,俄罗斯)上使用

试剂“ELISA-IL-4”、“ELISA-IL-8”和“ELISA-TNF-alpha”(Cytokin有限责任公司, 圣彼得堡)。冠状动脉狭窄程度是使用安装在GE Healthcare上的标准狭窄分析程序(Stenosis Analisis)评估的。用二维超声心动图Simpson法计算射血分数。

所得数据使用IBM SPSS Statistics 16统计数据研究程序进行处理。为了评估两组具有正态分布的指标值之间的差异,使用了Student的*t*检验。结果以百分数和算术平均数及其标准误差(*M*±*m*)的形式表示。

结果与讨论

根据冠状动脉病变的狭窄程度和位置对两组患者进行分组。第二组慢性冠状动脉综合征患者比第一组急性冠状动脉综合征患者发生包膜动脉狭窄的可能性显著(*p*<0.01)。同时,大多数病例

(83%) 80至90%诊断为狭窄(*p*<0.01)。第一组急性冠脉综合征患者中,超过半数(60%)患者出现冠状动脉狭窄90-95%(*p*<0.01),主要是前室间动脉(40%)和右冠状动脉(50%)受损(见表1)。

因此,急性冠脉综合征患者多次行冠状动脉支架植入术(第一组),冠状动脉狭窄程度较低或较高的情况比有6个月冠脉支架植入术史的慢性冠脉综合征患者更常见。STEMI与使用药物涂层支架进行梗死依赖动脉血管重建(第二组)。同时,第一组患者包膜动脉失败的发生率较低,前室间动脉失败的发生率较高。两组患者右冠状动脉病变数量基本相同。

所有患有慢性冠脉综合征的第二组患者左室射血分数均有保留(54-63%)。第一组急性冠脉综合征患者左室射血分数保持中等(46-67%)。第一组

表1 / Table 1

急性冠状动脉综合征和慢性冠状动脉综合征患者冠状动脉狭窄程度
The degree of coronary arteries stenosis in different patients groups with with stable and unstable angina pectoris

动脉/ Coronary arteries	狭窄程度 / The degree of stenosis						一共 / Total	
	70-80 %		80-90%		90-95%			
	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2	第一组/ Group 1	第二组/ Group 2
心室间前动脉/ Left anterior descending artery	2 (7.1%)	0	5 (17.9%)	4 (17%)	3 (10.7%)	0	10 (35.7%)**	4 (17%)
动脉回旋支/ Left circumflex artery	0	0	4 (14.3%)	12 (50%)*	3 (10.7%)	0	3 (25%)	12 (50%)*
右冠状动脉/ Right coronary artery	3 (10.8%)	0	6 (21.4%)	4 (17%)	2 (7.1%)	4 (17%)	15 (39.3%)	8 (33%)
一共/ Outcome	5 (17.9%)	0	15 (53.6%)	20 (83%)**	8 (28.5%)	4 (17%)*	28 (100%)	24 (100%)

* 相对于组1的差异有统计学意义, *p*≤0.01; ***p*≤0.001。
* Differences with group 1 are statistically valid at *p*≤0.01; ** at *p*≤0.001.

急性冠脉综合征患者的平均射血分数 (46.4 ± 0.8) 明显低于第二组慢性冠脉综合征患者 (59 ± 0.6) ($p \leq 0.001$)。在第一组急性冠脉综合征的16名患者 (57%) 中发现心肌收缩障碍, 仅在第二组为4名慢性冠脉综合征的患者 (17%) ($p \leq 0.01$)。

在此基础上, 建立了急性和慢性冠状动脉综合征患者冠心病的危险因素。

高脂血症在第一组急性冠脉综合征患者中更常见 ($p \leq 0.05 - 0.001$)。同时, 两组患者均出现三级高血压 ($p \leq 0.001$)。慢性阻塞性肺疾病、I-II级肥胖及吸烟在组间无统计学差异, 仅第一组急性冠脉综合征患者有增加的趋势 (见图2)。

尽管两组患者均接受了他汀类药物的支持治疗, 但第一组患者出现高脂血症的频率更高。这很可能是由于动脉

粥样硬化过程更活跃, 与第二组患者不同, 这导致了急性冠脉综合征的发展。

在慢性冠脉综合征患者 (第二组) 中, 促炎和抗炎细胞因子水平均无显著变化。IL-4、IL-8、TNF- α 指标均在参考区间内。与此相反, 在冠状动脉检测过的急性冠脉综合征患者 (第一组) 中, 促炎IL-8和抗炎IL-4的平均组指标均非常高 (见表3)。

结果, IL-8、IL-4和TNF- α 组之间的差异具有统计学意义 ($p \leq 0.01 - 0.001$) , 在急性冠脉综合征的第一组患者中, 这些白细胞介素升高。同时, 急性冠脉综合征组所有患者 (100%) IL-4、IL-8水平均高于参考值。IL-4水平的升高可能具有与促炎细胞因子相关的代偿特性, 可被认为是稳定疾病进程的积极因素。我们没有发现急性冠脉综合征患者中TNF- α 值有统计学意义的变化, 这也可以被认为是促进不稳定性心绞痛病程的一个因素。

表2 / Table 2

急性冠脉综合征和慢性冠脉综合征患者冠心病的危险因素
Risk Factors of CAD in different patients groups

指标 / Indication	1第一组 / Group 1 (n=28)		第二组 / Group 2 (n=24)		差异有统计学意义(t) / Statistics significance of differences (t)
	n	%	n	%	
高脂血症 (LDL>1.8mmol/L) / Hyperlipidemia(LDL>1.8mmol/L)	14	50	6	25	$p \leq 0,001(3,7)$
高血压第2、3期 / Hypertensive disease 2 and 3 stage	28	100	24	100	$p \leq 0,001(4,1)$
慢性阻塞性肺疾病 / Chronic obstructive pulmonary disease	5	19	3	12,5	$p > 0,05(0,9)$
吸烟 / Smoking	12	42,9	10	41,7	$p \leq 0,05(2,4)$
I-II级肥胖 / Obesity I-II stage	14	50	6	25	$p > 0,05(1,7)$

表3 / Table 3

急性冠脉综合征和慢性冠脉综合征患者细胞因子水平的变化
Levels of cytokines in different patients groups

患者组 / Groups of patients	IL-4 (0-4pg/ml)*	IL-8 (0-10pg/ml)*	TNF-α (0-6pg/ml)*
1第一组/ Group 1(n=28)	359.80±66.94	69.75±18.25	1.83±0.31
第二组/ Group 2(n=24)	3.70±0.24	7.34±1.29	0.04±0.004
差异有统计学意义(t)/ Statistics significance of differences (t)	p≤0.001(5.3)	p≤0.01(3.4)	p≤0.001(5.8)

* 根据实验室数据参考时间间隔。
* Reference interval according to laboratory data.

考虑到一组白细胞介素水平升高的患者，需要注意的是冠状动脉狭窄程度并不显著，因为无论冠状动脉损伤程度如何，促炎和抗炎细胞因子水平均有升高。然而，根据Echo-KG，在IL-4水平较正常值上限增加50倍以上的患者中观察到心肌收缩性障碍。在一项临床血液测试中，白细胞介素水平升高的患者与第二组患者相比，红细胞沉降率增加。

结论

1、在慢性冠状动脉综合征患者中（既往2-6个月有ST段抬高的心肌梗死病史并使用药物涂层支架进行依赖性动脉梗死血管重建的患者），促炎和抗炎细胞因子水平均无变化。

2、在之前2-6个月接受梗死依赖动脉支架植入术的所有患者中，促炎细胞因子和抗炎细胞因子水平均有升高，因临床表现为急性冠脉综合征而多次手术的患者。

结论

最有可能的是，IL4水平的升高具有代偿性，并与TNF-α的轻微升高一起被认为是稳定疾病进程的积极因素。

REFERENCES

1. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий // Кардиология. 2019. Т. 59, № 9. С. 52–63. [Zhukova NS, Shakhnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Kardiologiia*. 2019;59(9): 52-63. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2019.9.10269

2. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. [Интернет]. М., 2017. – 288 с. [Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Natsional'nye rekomendatsii. [Internet]. Moscow, 2017. 288 p. (In Russ.)] Доступ по ссылке: <https://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf>

3. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) // Евразийский кардиологический журнал. 2020. Т. 1. С. 4–77. [Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020;1: 4-77. (In Russ.)] DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77

4. Bajraktari G, Jashari H, Ibrahimi P, et al. Complete revascularization for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3): 204-215. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000602

5. Cui K, Lyu S, Song X, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):334-342. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.048

6. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention for: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(4):315-324. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.047
7. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in Immunology.* 2018;9:2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031
8. George J, Mathur R, Shah AD, et al. Ethnicity and the first diagnosis of a wide range of cardiovascular diseases: Associations in a linked electronic health record cohort of 1 million patients. *PLoS One.* 2017;12(6): e0178945. DOI: 10.1371/journal.pone.0178945
9. Helwani MA, Amin A, Lavigne P, et al. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018;128(6):1084-1091. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002107
10. Khera AV, Kathiresan S. Is coronary atherosclerosis one disease or many? Setting realistic expectations for precision medicine. *Circulation.* 2017;135(11):1005-1007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026479
11. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, et al. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4): CD012318. DOI: 10.1002/14651858.CD012318.pub2
12. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(6): 906-913. DOI: 10.1309/Q3E6-KF0Q-D3U3-YL6T
13. McNamara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:1-11. DOI: 10.2147/IPRP.S133088
14. Min X, Lu M, Tu S, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4013685. DOI: 10.1155/2017/4013685
15. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A. Cytokines and microRNA in coronary artery disease. *Adv Clin Chem.* 2017;82:47-70. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.06.004
16. Moreno Velásquez I, Gajulapuri A, Leander K, et al. Serum IL8 is not associated with cardiovascular events but with all-cause mortality. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12872-019-1014-6
17. Osman M, Khan SU, Farjo PD, et al. Meta-analysis comparing complete versus infarct-related artery revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol.* 2020;15;125(4):513-520. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.11.017
18. Pimor A, Auffret V, Didier R, et al. Immediate complete revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated by primary percutaneous coronary intervention: Insights from the ORBI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111(11):656-665. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.005
19. Pineda AM, Carvalho N, Gowani SA, et al. Managing multivessel coronary artery disease in patients with ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive review. *Cardiol Rev.* 2017;25(4):179-188. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000110
20. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(43):3195-3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362
21. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь–декабрь 2018 года [интернет]. [Estestvennoe dvizhenie naselenija v razreze sub#ektov Rossiiskoi Federacii za janvar'–dekabr' 2018 goda. [internet] (In Russ.)] Режим доступа: https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm. Дата обращения: 03.09.2021.

◆ Information about the authors

Vladimir S. Vasilenko – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Владимир Станиславович Василенко – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

◆ Information about the authors

Elena A. Kurnikova – MD, PhD, Head of Regional Vascular Center. St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

Vadim A. Gostimskiy – postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Sergey V. Shenderov – MD, PhD, Head of Separation Endovascular Surgery. St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.shenderov@mail.ru

Aleksandr E. Blinov – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleks.blinov@mail.ru

Olga N. Varlamova – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Elena A. Dementeva – Junior researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Елена Анатольевна Курникова – канд. мед. наук, руководитель Регионального сосудистого центра. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

Вадим Александрович Гостимский – аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Сергей Валерьевич Шендеров – канд. мед. наук, заведующий отделением РХМДиЛ. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.shenderov@mail.ru

Александр Евгеньевич Блинов – научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aleks.blinov@mail.ru

Ольга Николаевна Варламова – научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Елена Александровна Дементьева – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zorra2@yandex.ru