

МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. С.М. Кирова

Проект

УТВЕРЖДАЮ
Врио заместителя начальника
Военно-медицинской академии по
научной работе

Д. Овчинников
«_____» _____ 2025 г.

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ COVID-19

Методические рекомендации

Санкт-Петербург

2025

УДК 616.1:616.98
ББК 54.10

Патогенез, клинические проявления и прогнозирование поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов после COVID-19 : методические рекомендации / Д. В. Черкашин, К. В. Козлов, Р. И. Литвиненко [и др.]. – СПб: Стратегия будущего, 2025. – 48 с.; илл. DOI 10.37468/book_180725

ISBN 978-5-4268-0087-8

Коллектив авторов:

Черкашин Д.В.	д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы
Козлов К.В.	д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы
Литвиненко Р.И.	канд. мед. наук, подполковник медицинской службы
Язенок А.В.	д-р мед. наук, доцент, полковник медицинской службы
Гайдук С.В.	д-р мед. наук, доцент, полковник медицинской службы
Шуленин К.С.	д-р мед. наук, доцент, полковник медицинской службы
Кутелев Г.Г.	д-р мед. наук, доцент, подполковник медицинской службы
Глушаков Р.И.	д-р мед. наук, доцент, полковник медицинской службы
Соболев А.Д.	канд. мед. наук, подполковник медицинской службы

В методических рекомендациях на современном уровне изложены вопросы патогенеза, клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов после COVID-19, предложен алгоритм их диагностики, что позволяет своевременно выявлять их развитие с целью как можно более раннего проведения профилактических и лечебных мероприятий. Методические рекомендации предназначены для врачей терапевтов, кардиологов, а также других специалистов, сталкивающихся в своей повседневной деятельности с пациентами с последствиями перенесенного COVID-19.

Рецензент: заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, д-р мед. наук, профессор Кучмин А.Н.

ISBN 978-5-4268-0087-8



© Авторский коллектив

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
1. Общее представление о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с сердечно-сосудистой системой.....	6
2. Основные патогенетические механизмы вовлечения сердечно-сосудистой системы при COVID-19	7
3. Факторы риска дебюта/прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19	14
4. Клинические проявления прогрессирования/дебюта сердечно-сосудистых заболеваний после COVID-19.....	15
5. Проблема влияния препаратов терапии «цитокинового шторма», применяемых для лечения COVID-19 на течение патологии сердечно-сосудистой системы после COVID-19	21
6. Различия в механизмах ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, находящихся на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума	24
7. Алгоритм прогнозирования течения/дебюта сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19	31
8. Перспективы использования микроРНК 21-5p как предиктора ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19.....	36
9. Заключение	38
10. Приложения.....	40
Список использованных источников.....	45

Список сокращений

Ang – ангиотензин
COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2
LMR – лимфоцитарно-моноцитарное соотношение
MACE – основные нежелательные сердечно-сосудистые явления
NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
PLR – тромбоцито-лимфоцитарное соотношение
SARS-CoV-2 – коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома-2
SII – индекс системного иммунного воспаления
SIRI – индекс системного воспалительного ответа
TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГБ – гипертоническая болезнь
ГКС – глюкокортикоиды
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
КА – коэффициент атерогенности
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
микроРНК – микро рибонуклеиновая кислота
ОПМ – острое повреждение миокарда
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОХ – общий холестерин
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГ – триглицериды
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), представляет собой один из самых серьезных вызовов системе здравоохранения в 21 веке. И сейчас, несмотря на окончание пандемии, эта проблема продолжает быть актуальной. Прежде всего, в связи с ее последствиями для здоровья переболевших. Хотя в настоящее время у подавляющего большинства пациентов встречается легкое или неосложненное течение COVID-19, у ряда заболевших заболевание протекает в тяжелой форме и требует госпитализации, а в ряде случаев интенсивной терапии в условиях отделения реанимации. По состоянию на 12 мая 2025 года в РФ зарегистрировано уже более 23-х миллионов переболевших COVID-19, продолжают болеть около 150 тысяч человек. При этом известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются отягощающим фактором течения COVID-19, а сам вирус оказывает неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на научный консенсус по данному вопросу не в полной мере изучены вопросы патогенетического влияния вируса SARS-CoV-2 на течение сердечно-сосудистой патологии, а также не существует полноценных рекомендаций по прогнозированию его последствий на течение и дебют ССЗ. По этой причине в настоящее время требуется повышенное внимание как врачей первичного звена, так и на этапе специализированной помощи к вопросу своевременного выявления и оценки последствий перенесенного COVID-19, а также раннего проведения комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Данные методические имеют цель выработки единых подходов к организации диагностических и профилактических мероприятий, а также к оказанию медицинской помощи пациентам после перенесенного COVID-19.

Рекомендации посвящены вопросам современного представления об основных патогенетических механизмах поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19. Акцент сделан на клинических проявлениях поражения ССС и вопросах диагностики и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений при COVID-19. Методические рекомендации предназначены для кардиологов, терапевтов, инфекционистов и врачей других специальностей.

1. Общее представление о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с сердечно-сосудистой системой

Любой клинический вариант, а особенно тяжелое течение COVID-19, может спровоцировать развитие острых и обострение хронических ССЗ. Механизм взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с сердечно-сосудистой системой представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Общее представление о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с сердечно-сосудистой системой.

Таким образом, взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с сердечно-сосудистой системой может приводить к:

1. Дестабилизации (декомпенсации) имеющихся хронических заболеваний;
2. Специфическому острому поражению сердечно-сосудистой системы, в результате непосредственного действия цитокинов особенно в случае тяжёлого течения;
3. Высокому риску неблагоприятных исходов у больных с ССЗ;
4. Повреждению сердечно-сосудистой системы с развитием отдаленных осложнений у пациентов без ССЗ;
5. Ассоциированному с противовирусной терапией COVID-19 поражению сердца.

2. Основные патогенетические механизмы вовлечения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Основные патогенетические звенья, играющие ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений, выступают поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток, экспрессирующих АПФ-2 и дисфункция эндотелия. Данные механизмы представлены на рисунке 2.

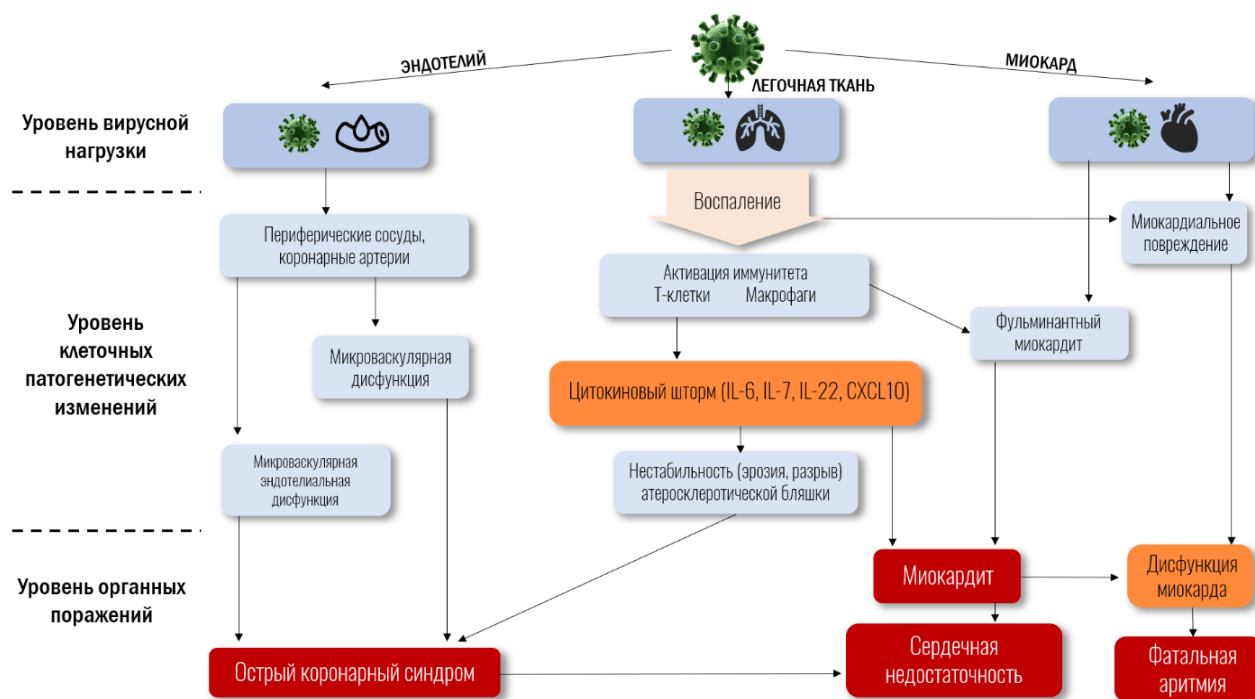


Рис. 2. Основные патогенетические механизмы, приводящие к развитию сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19

Достаточно попадания всего нескольких вирионов в дыхательные пути или желудочно-кишечный тракт для начала инфекции. Вирион распознает специфические АПФ2-рецепторы на мембране клетки человека своими S-белками по принципу ключ-замок с вероятностью 99,9%. Если нет рецептора – вирион в клетку не попадет. Больше всего АПФ-2-рецепторов в клетках легких. Закрепившись S-белками на АПФ-2-рецепторах, суперкапсид вириона сливается с жировой клеточной мембраной. Несмотря на то, что, рецептор АПФ-2 гомологичен широко известному АПФ, он не ингибируется блокатором рецепторов ангиотензина. Речь идет об интегральном мембраносвязанном гликопротеине, экспрессируемом во многих тканях, сильнее всего в тканях почек, эндотелия,

Примечание:

А. Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (карбоксипептидаза АПФ-2) превращает ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин 1–7 (Ang-1-7) и ангиотензин I (Ang I) в ангиотензин 1-9 (Ang-1-9) (А), при этом не заблокирован рецептор АПФ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) предотвращают преобразование Ang I в Ang II.

В. Рецептор АПФ-2 связывает и интернализует SARS-CoV-2 после праймирования спайк-белка (S 1) трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS 2), которая облегчает проникновение вируса в клетку. Потеря мембранного рецептора АПФ-2 с помощью дезинтегрина и металлопротеазы 17 (ADAM17) приводит к появлению растворимого АПФ-2 (sАПФ-2), который больше не может выступать посредником при проникновении SARS-CoV-2 и может даже предотвратить такой вход, сохраняя вирус в растворе. Ang II через ангиотензиновый рецептор 1-го типа (AT1R) повышает экспрессию ADAM17, а блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AT1R blockers – ARBs) могли бы предотвратить это.

Причиной повышения инфекционности SARS-CoV-2 и тяжести заболевания при COVID-19 является обилие экспрессии рецептора АПФ-2 в ткани.

Степень тяжести течения заболевания зависит от количественного отношения АПФ к общему числу клеточных рецепторов АПФ-2. Предполагается, что чем выше количество рецепторов АПФ-2, тем тяжелее болезнь.

Из этого предположения следует, что концентрация этого рецептора на клетке будет отличаться у представителей различных групп риска. Зная, что растворимая форма АПФ-2 является также ферментом, участвующим в АПФ зависимом пути преобразования ангиотензина I возможно, что его концентрация в крови у них будет также отличаться. Чем выше содержание растворимой формы АПФ-2 в крови, тем больше его на мембране клеток. Оказалось, что у детей, показатель другого родственного фермента АПФ в крови физиологически выше, чем у взрослых. При этом, дети наиболее легко переносят коронавирусную инфекцию. Следовательно, не исключено, что эта группа имеет наименьшее количество растворимой формы АПФ-2, что может доказать обратную связь между АПФ и АПФ-2, то есть чем выше АПФ, тем меньше в крови растворимой формы АПФ-2 (рис. 3В).

Однако АПФ участвует также в инактивации брадикинина, что является основополагающим фактором причины его повышения в крови у детей. Кроме того, в период роста у них, очевидно, преобладает альтернативный путь преобразования ангиотензина. Он проходит с помощью различных ферментов: химаза, катепсина, тонина, сериновых протеаз и др. Таким образом, на увеличение концентрации АПФ влияют по методу обратной связи активные метаболиты ангиотензина, то есть его формы 3, 4, 5. Чем их больше, тем больше инактивируется брадикинин. Растворимая форма АПФ₂, выполняющая те же функции не активна. Однако у взрослых людей превалирует классический путь с участием ренина. Тут главным источником активных метаболитов является растворимая форма АПФ-2. При увеличении концентрации в крови брадикинина увеличивается секреция АПФ-2, который преобразует ангиотензин 1 для АПФ, и переводит ангиотензин 2 в 3, 4, 5. Это увеличение приводит к гиперсекреции АПФ и инактивации, в конечном счете, брадикинина. Косвенным подтверждением этого служат 2 известных факта. При респираторном дистресс синдроме секреция АПФ₂ увеличивается.

Таким образом, ведущими механизмами патологического влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему являются:

- провоспалительный статус («цитокиновый шторм»);
- прокоагулянтный статус;
- гипоксия в связи с острым респираторным дистресс-синдромом;
- непосредственное повреждающее действие на сосуды и миокард;
- гиперактивация симпатoadреналовой системы (в том числе зависимый от АПФ-2 рецептора механизм).

Острое повреждение миокарда (ОПМ) отражает тяжесть состояния пациента с COVID-19, часто имеющего такие тяжелые расстройства, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и «цитокиновый шторм», и является следствием прямого вирусного поражения миокарда, непосредственного влияния цитокинов, приводящему к апоптозу миокардиоцитов. Пациенты с тяжелым COVID-19 как правило имеют высокую вирусную нагрузку и длительный период распространения вируса. Доказано, что уровень тропонина Т у госпитализиро-

ванных пациентов с COVID-19 достоверно коррелирует с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), что может говорить в пользу вторичности повышения уровня кардиоспецифических маркеров, связанного с нарастанием магнитуды системного воспалительного ответа. К повышению уровня кардиоспецифических маркеров при COVID-19 могут приводить миокардит, стресс-кардиомиопатия, микроваскулярная дисфункция, гипертоспаление и «цитокиновый шторм», гипоксемия вследствие ОРДС. Повреждение миокарда чаще выявляется у пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. По имеющимся данным, развитие ОПМ у пациентов с COVID-19 ухудшает прогноз и является независимым предиктором летального исхода.

Также известно, что у 35% пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV, геном вируса обнаружен в сердце, что подтверждает гипотезу о возможности прямого поражения вирусом SARS-CoV-2 клеток миокарда (рис. 4). В пользу такого механизма свидетельствуют и клинические случаи развития миокардитов с фульмитантным течением у пациентов с подтвержденным COVID-19, в том числе у афебрильных пациентов без выраженных респираторных симптомов.

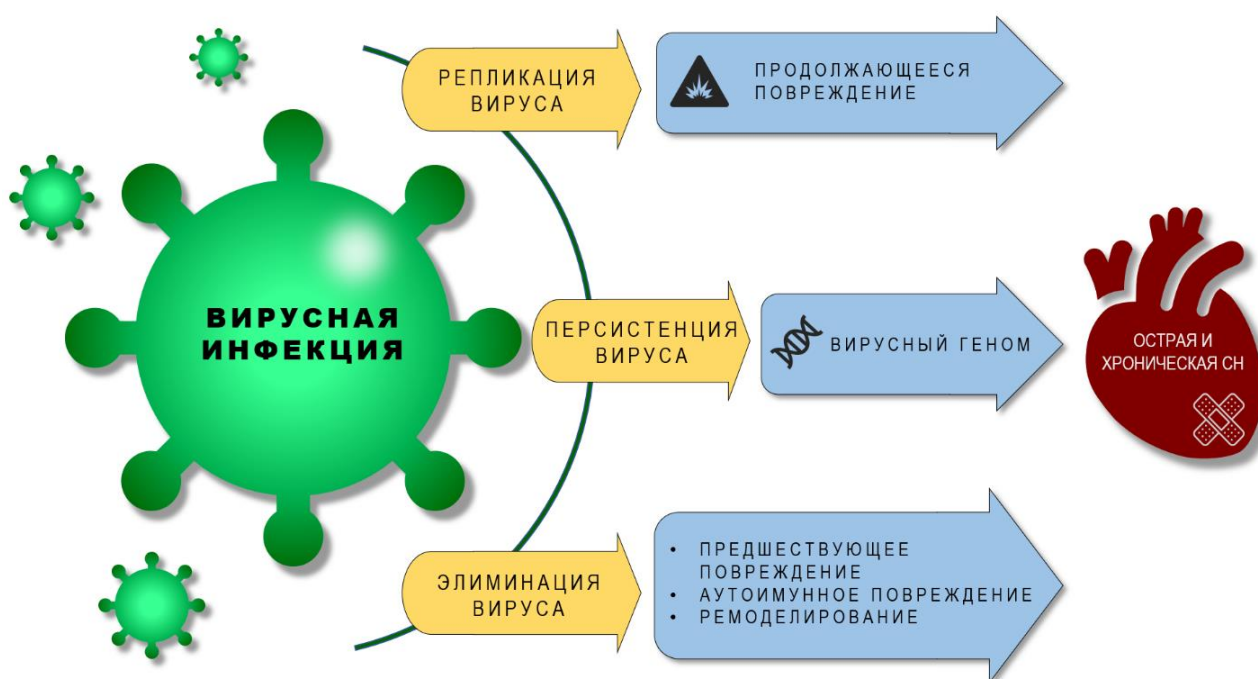


Рис. 4. Пути воздействия вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему при проникновении в организм инфицированного.

Результаты аутопсий пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют наличие в миокарде воспалительных инфильтратов, состоящих из макрофагов и в меньшей степени CD4+ Т-клеток. Согласно критериям Dallas, наличие подобных инфильтратов, ассоциированных с некрозом кардиомиоцитов, соответствует миокардиту. В патогенезе миокардита при COVID-19 важную роль играет поражение миокардиальных перицитов, которые обильно экспрессируют АПФ2, являющийся функциональным рецептором для вируса SARS-CoV-2. Перициты участвуют в регуляции функции эндотелия в миокарде, и их повреждение приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению коронарной микроциркуляции с вторичной ишемией миокарда и некрозом кардиомиоцитов. При поражении миокарда патологический процесс действует следующими путями: прямое вирусное повреждение и вторичное воспаление как часть системного воспалительного ответа (рис. 5):



Рис. 5. Механизмы острого поражения миокарда при COVID-19.

Вирус SARS-CoV-2 может АПФ2-опосредованно проникать и напрямую поражать клетки сосудистого эндотелия в различных сосудистых бассейнах, вызывая эндотелиит и гибель эндотелиоцитов. Сосудистый эндотелий – это активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, играющий важнейшую роль в

регуляции сосудистого гомеостаза и гемостаза. Повреждение эндотелия и системное воспаление могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. Нарушение функции эндотелия запускает каскад реакций, в результате которых равновесие сосудистого гомеостаза смещается в сторону вазоконстрикции и гиперкоагуляции. Эндотелиальная дисфункция и гипервоспаление являются взаимосвязанными триггерами коагулопатии, характерной для COVID-19 и приводящей в конечном итоге к тромботическим осложнениям. Кроме того, гипоксия, характерная для тяжелого течения COVID-19, также может усугублять коагулопатию за счет увеличения вязкости крови и посредством стимуляции тромбообразования через сигнальный путь гипоксией индуцированного фактора транскрипции (рис. 6).

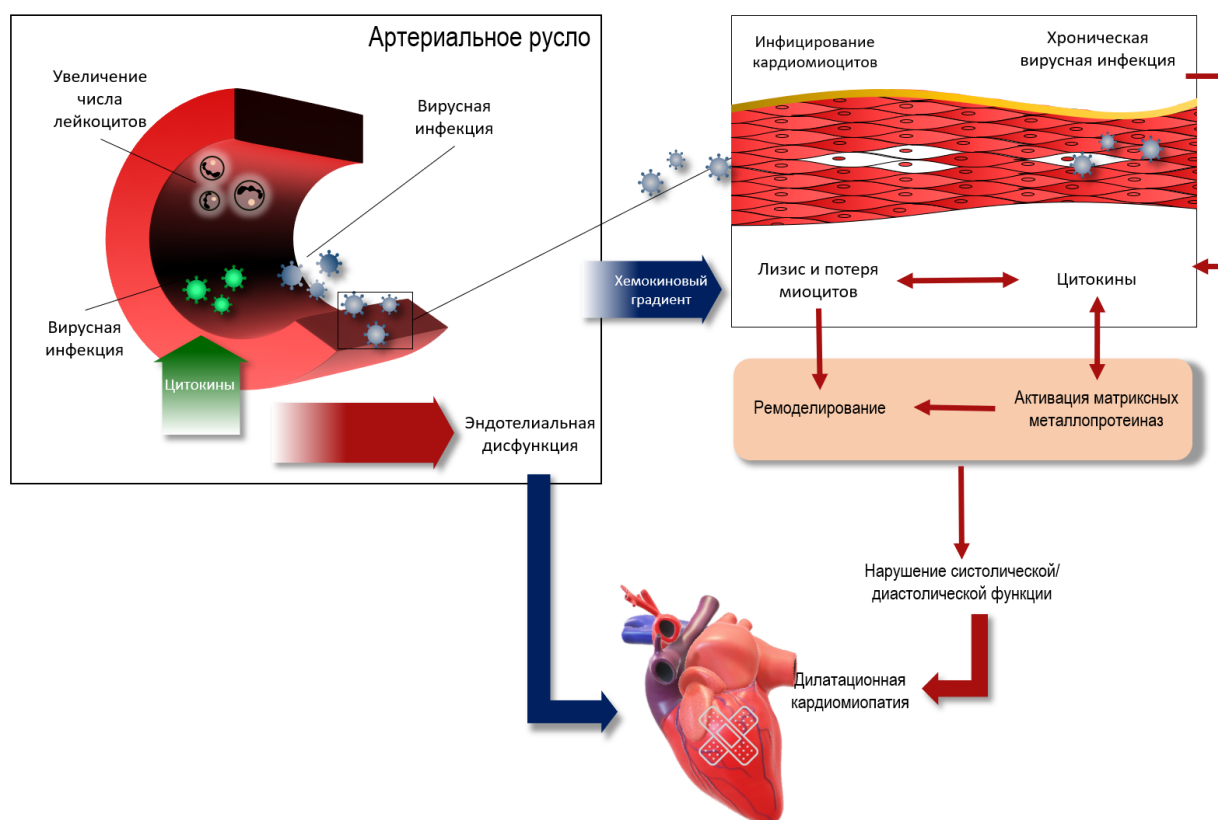


Рис. 6. Общая схема вирусного поражения клеток сосудистого эндотелия и кардиомиоцитов при COVID-19.

Таким образом, патогенез поражения сердечно-сосудистой системы COVID-19 носит многофакторный характер и включает множество взаимосвязанных звеньев.

3. Факторы риска дебюта/прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19

Риск развития и прогрессирования ССЗ после перенесенного COVID-19 зависит от исходных параметров состояния сердечно-сосудистой системы, коморбидности и тяжести перенесенного COVID-19, а также генетической предрасположенности.

При анализе динамики течения сердечно-сосудистой патологии после COVID-19 у лиц, находящимися на динамическом наблюдении в клиниках Военно-медицинской академии, филиале №3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» МО РФ и ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ было установлено, что для пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца (ИБС) мужской пол, наличие и степень ожирения являлись значимыми факторами прогрессирования сердечно-сосудистой патологии после COVID-19. Тяжесть COVID-19 в значительной степени определяла вероятность прогрессирования ССЗ. У лиц, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени тяжести чаще отмечалось ухудшение или дебют ИБС в интервале 12 месяцев после перенесенного COVID-19 ($p < 0,0001$). При этом отмечено прогрессирование и увеличение встречаемости гипертонической болезни (ГБ) вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19. Помимо непосредственного ухудшения течения ССЗ, повышается и количество коморбидных состояний, оказывающих значимое влияние на течение ССЗ. Обнаружено увеличение случаев дебюта сахарного диабета (СД) среди лиц, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени. У пациентов, перенесших COVID-19 легкой степени данных изменений обнаружено не было.

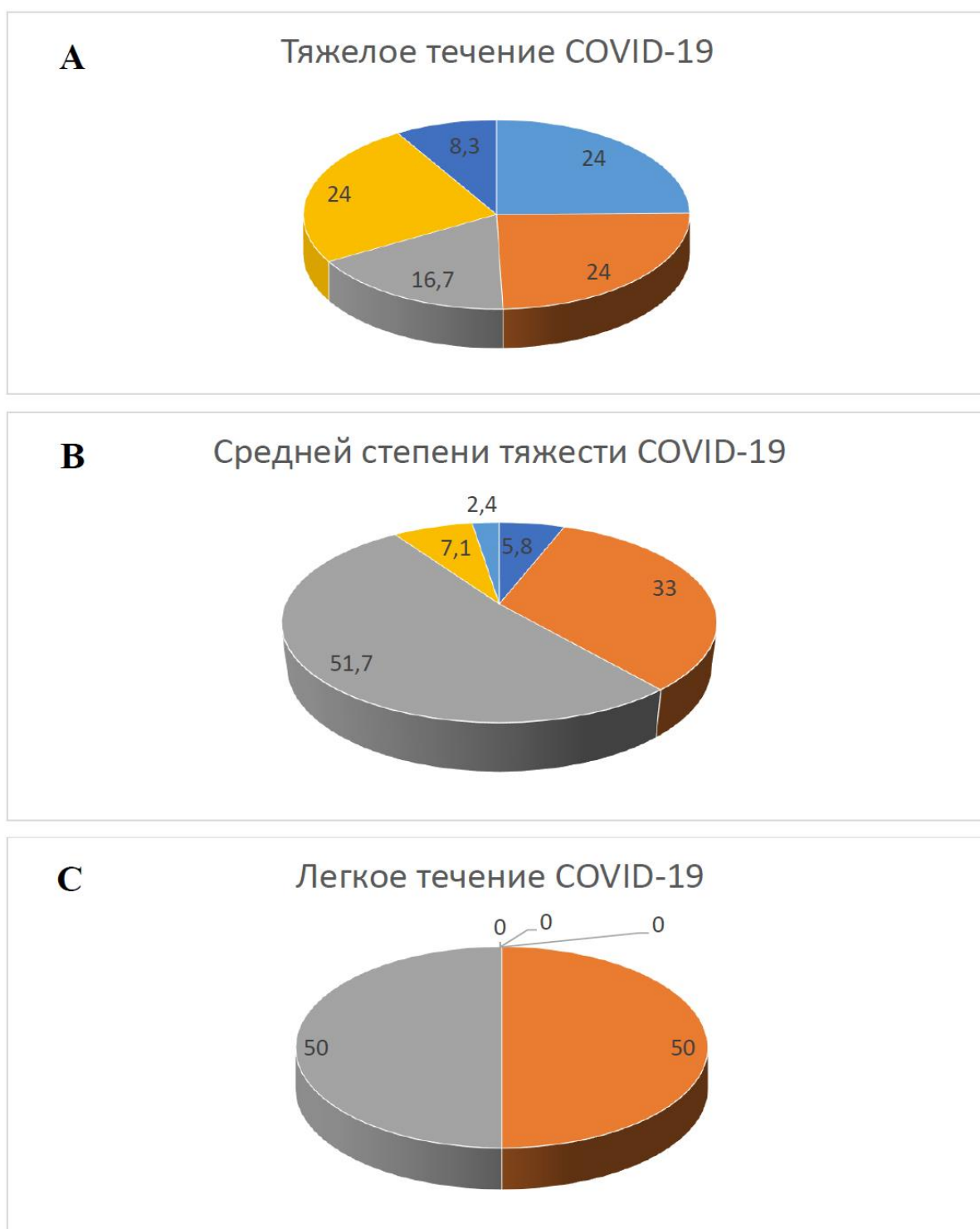
Важным фактором прогрессирования/дебюта ССЗ после перенесенного COVID-19 является генетическая предрасположенность, связанная с встречаемостью ряда генотипов, участвующих в процессах воспалительного ответа на инвазию вируса SARS-CoV-2, липидного обмена и эндотелиальной функции. Проведен анализ 21 генотипа 7 генов (*PCSK9* (E670G), *LDLR* (rs688), *MMP13* (rs2252070), *IL6* (rs1800795), *IL10* (rs1800872), *TNF* (rs1800629), *IL1* (rs16944)

у лиц, перенесших COVID-19. Установлены 4 генотипа оказывающих неблагоприятное влияние на течение патологии ССС и 1 генотип, ассоциированный с протективным действием. При носительстве генотипа T/T *LDLR* (rs688) в 1,87 раза увеличивается относительный риск ухудшения течения атеросклероза и ИБС, при носительстве генотипа G/C гена *IL6* (rs1800795) у пациентов после COVID-19 увеличивается в 1,83 раза, при носительстве генотипа C/C *MMP13* (rs2252070) в 1,77 раза, при носительстве генотипа G/A гена *TNF* (rs1800629) в 1,49 раза. При этом носительство генотипа C/A гена *IL10* (rs1800872) снижает вероятность дебюта/прогрессирования патологии ССС примерно приблизительно на 40 %.

4. Клинические проявления прогрессирования/дебюта сердечно-сосудистых заболеваний после COVID-19

Многочисленные исследования демонстрируют, что COVID-19 усугубляет течение существующих и приводит к развитию новых ССЗ. При этом клинические проявления ассоциированы как с исходным состоянием ССС, так и тяжестью перенесенного COVID-19. Частота случаев прогрессирования/дебюта ССЗ после COVID-19 значительно варьируется в зависимости от предъявляемых критериев и изучаемых групп больных и колеблется в интервале от 5 до 54%. Нами проведен анализ встречаемости ведущего синдрома ухудшения сердечно-сосудистой патологии в течение 12 месяцев в зависимости от исходного состояния ССС и тяжести перенесенного COVID-19. Критерии ухудшения были основаны на используемых в международных клинических исследования критериях MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) — основные нежелательные сердечно-сосудистые явления в модификации с учетом особенностей исследуемых больных. По нашим данным, у 40,8% пациентов с ранее верифицированной ИБС в течение 12 месяцев после COVID-19 отмечалось значимое ухудшение сердечно-сосудистой патологии. При этом, для пациентов, перенесших COVID-19 тяжелой степени ухудшение течения ИБС отмечено у 53,3%, у лиц со средней степенью тяжести COVID-19 – 46,2%, а у тех, кто перенес COVID-19 легкого течения лишь у 4,6 % отмечено значимое ухудшение течения ИБС в указанные сроки. У пациентов с исходно верифицированной ИБС (рис. 7) отмечены

значимые различия в структуре причин ухудшения течения ИБС в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19.



- смерть от сердечно-сосудистых причин
- нестабильная стенокардия
- прогрессирование ХСН
- нарушения ритма и проводимости, потребовавшие хирургической или медикаментозной коррекции
- инфаркт миокарда

Рис. 7. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 для пациентов с ранее верифицированной ИБС, в %.

Примечание:

А. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 тяжелого течения для пациентов с ранее верифицированной ИБС.

В. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 средней степени тяжести для пациентов с ранее верифицированной ИБС.

С. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 легкого течения для пациентов с ранее верифицированной ИБС.

При анализе структуры ведущих причин ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19 обращает внимание наличие летальных исходов от сердечно-сосудистых причин только у лиц, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени, при этом их частота встречаемости была выше у лиц, перенесших COVID-19 тяжелого течения. Для пациентов, перенесших COVID-19 легкой степени, помимо меньшего количества выявленных случаев прогрессирования атеросклероза и ИБС, также обращает внимание, что ухудшение характеризовалось прогрессированием ХСН и появление новых нарушений ритма и проводимости, при этом отсутствовали как летальные, так и не летальные сосудистые события.

У 23,4% пациентов с верифицированной гипертонической болезнью и гемодинамически незначимым атеросклерозом в течение 12 месяцев после COVID-19 отмечен дебют ИБС. При этом частота встречаемости дебюта ИБС и структура ведущего клинического синдрома также значительно различалась (рис. 8). У пациентов, перенесших COVID-19 тяжелой степени дебют ИБС отмечен у 61,1%, у лиц со средней степенью тяжести COVID-19 – 21,3%, а у тех, кто перенес COVID-19 легкого течения только у 2% определялся дебют ИБС в указанные сроки.



- смерть от сердечно-сосудистых причин
- нестабильная стенокардия
- дебют ХСН
- нарушения ритма и проводимости, потребовавшие хирургической или медикаментозной коррекции
- инфаркт миокарда

Рис. 8. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 для пациентов с ранее верифицированной ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом, в %.

Примечание:

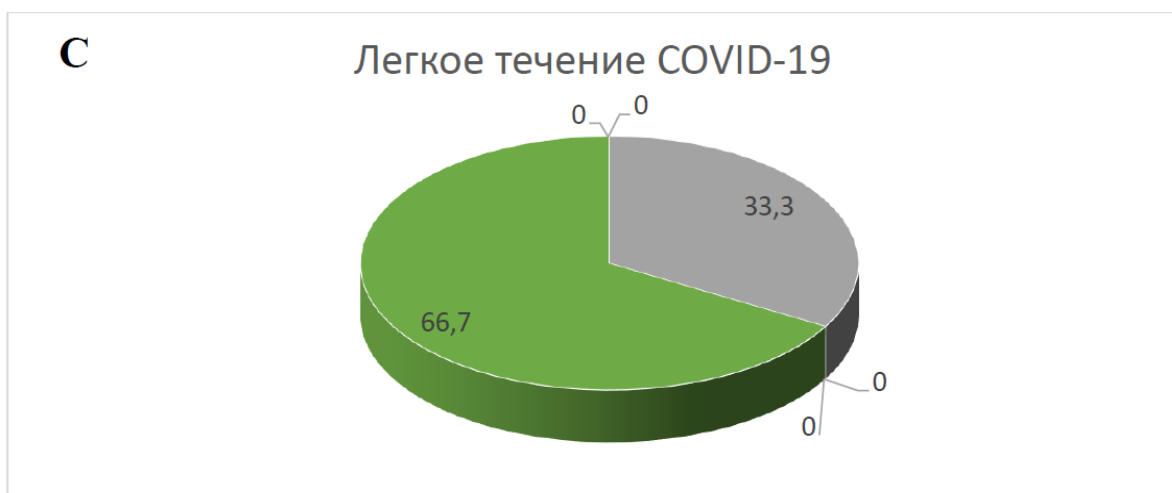
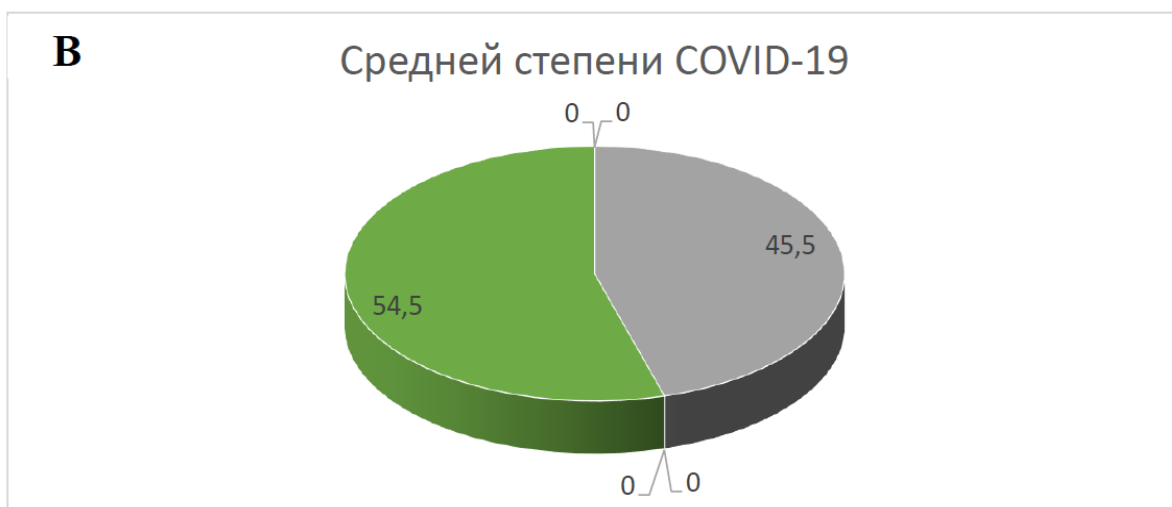
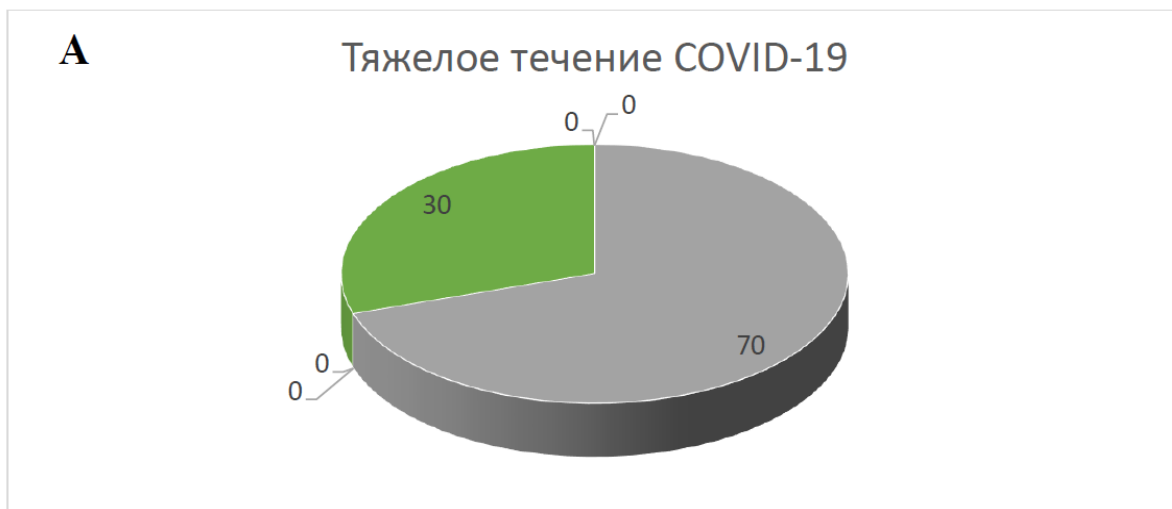
А. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 тяжелого течения для пациентов с ранее верифицированной ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом.

В. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 средней степени тяжести для пациентов с ранее верифицированной ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом.

С. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 легкого течения для пациентов с ранее верифицированной ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом.

При анализе структуры ведущих причин ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и вариантов дебюта ИБС в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19 обращает внимание, что наличие летальных исходов от сердечно-сосудистых причин было отмечено только у лиц, перенесших COVID-19 тяжелого течения. Острые сердечно-сосудистые события отмечены только у лиц, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени. У лиц, перенесших COVID-19 легкой степени дебют ИБС был связан только с появлением новых нарушений ритма и проводимости.

У 36% пациентов без исходной патологии сердечно-сосудистой системы в течение 12 месяцев после COVID-19 определялся дебют сердечно-сосудистой патологии. Как и для других групп обследуемых отмечены различия в структуре ведущего клинического синдрома дебюта ССЗ (рис. 9). У пациентов, перенесших COVID-19 тяжелой степени дебют ССЗ отмечен у 83,3%, у лиц со средней степенью тяжести COVID-19 – 26,2%, а у тех, кто перенес COVID-19 легкого течения – 28,6%.



- смерть от сердечно-сосудистых причин
- нестабильная стенокардия
- дебют атеросклероза
- нарушения ритма и проводимости, потребовавшие хирургической или медикаментозной коррекции
- инфаркт миокарда
- дебют ГБ, потребовавших медикаментозной коррекции

Рис. 9. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 для пациентов без верифицированной сердечно-сосудистой патологии, в %.

Примечание:

А. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 тяжелого течения для пациентов без верифицированной сердечно-сосудистой патологии.

В. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 средней степени тяжести для пациентов без верифицированной сердечно-сосудистой патологии.

С. Структура ведущих факторов ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 легкого течения для пациентов без верифицированной сердечно-сосудистой патологии.

Обращает внимание отсутствие пациентов с дебютом ИБС в этой выборке больных в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19. Дебют патологии ССС характеризовался развитием ГБ и/или атеросклероза. При этом чем тяжелее данная категория обследуемых переносила COVID-19, тем чаще встречался верифицированный дебют атеросклероза.

5. Проблема влияния препаратов терапии «цитокинового шторма», применяемых для лечения COVID-19 на течение патологии сердечно-сосудистой системы после COVID-19

Основными группами препаратов для купирования гипервоспалительной реакции при COVID-19 стали глюкокортикоиды (ГКС), чуть позднее к ним добавились ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ингибиторы янус-киназ. Данные группы препараты использовались, как правило, у пациентов средней степени и тяжелого течения COVID-19. Стоит отметить, что терапия, используемая при купировании цитокинового шторма, потенциально обладает разнонаправленным действием на течение ИБС.

Известно, что ГКС могут обладать неблагоприятным действием на ССС, повышая уровень артериального давления (АД) и вызывая дислипидемию. По данным крупного метаанализа, включающего более 15,5 миллионов обследуемых было показано, что терапия ГКС повышает риски развития ССЗ в 1,27 раз, а ИБС

в 1,25 раза. При этом риски развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и вовсе увеличиваются в 1,92 раза. Также отмечено, что выраженность неблагоприятных эффектов зависит от дозы и длительности терапии. Безусловно, использование ГКС в рамках купирования цитокинового шторма показало свою практическую эффективность, тем не менее последствия данного применения изучены не в полном объеме, особенно это касается пациентов с ИБС.

Ингибиторы ИЛ-6 активно использовались в период пандемии, продемонстрировав значительное снижение смертности от всех причин в острый период COVID-19. Особенно эффективными они были в рамках упреждающей терапии цитокинового шторма, при назначении в первые 10 дней от момента появления первых симптомов заболевания. По мере накопления опыта их использования, с учетом относительно благоприятной переносимости, их стали применять и для лечения амбулаторных пациентов с COVID-19. Влияние ингибиторов ИЛ-6 на течение ИБС представляет значительный клинический интерес, так как известно, что уровень ИЛ-6 в крови коррелирует с тяжестью ИБС. В исследования, проведенных до пандемии COVID-19 на пациентах с ревматоидным артритом показано, что использование ингибиторов ИЛ-6 ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ингибиторы янус-киназ первоначально использовались как средство для лечения ревматоидного артрита. В последствие область их применения стала расширяться на некоторые другие аутоиммунные заболевания. В связи со своим противовоспалительным потенциалом, препараты этой группы нашли свое место и для лечения COVID-19. При оценке влияния ингибиторов янус-киназ на риски ССЗ у пациентов с ревматоидным артритом без сердечно-сосудистой патологии не отмечено значимого влияния данной группы препаратов по сравнению со стандартной терапией, по другим данным препараты данной группы могут повышать риск тромбоэмболических осложнений и сердечно-сосудистых осложнений, особенно это касается пероральных форм препаратов данной группы.

При анализе структуры вариантов антицитокиновой терапии, применяемой стационарным пациентам с COVID-19 в Военно-медицинской академии имени

С.М. Кирова, а также филиале №3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» МО РФ и ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ (рис. 10)

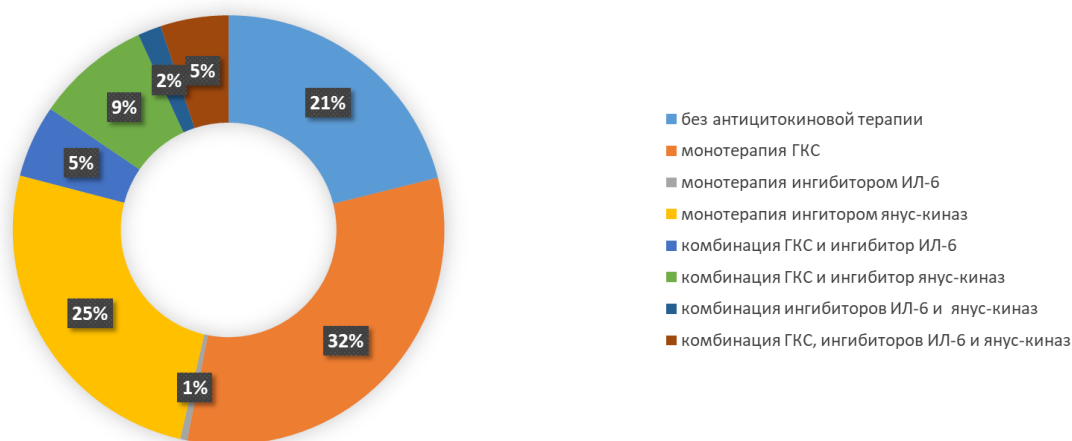


Рис. 10. Структура вариантов терапии цитокинового шторма, используемых в период пандемии COVID-19, в %.

Наиболее частыми вариантами лечения цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 в вышеуказанных лечебных учреждениях были использование монотерапии ГКС и ингибиторов янус-киназ. Примерно у 21 % обследуемых терапия цитокинового шторма не проводилась. Наименее часто в лечении цитокинового шторма использовалась монотерапия ингибитором ИЛ-6. 119 человек (20,9 %) получали различные комбинации препаратов, купирования цитокинового шторма.

При анализе влияния проводимой терапии цитокинового шторма на течение ИБС и других проявлений атеросклероза установлено, что монотерапия ГКС была ассоциирована с худшим прогнозом по сравнению с комбинированной терапией цитокинового шторма (различные комбинации ГКС, ингибиторов ИЛ-6 и янус-киназ) и монотерапией ингибиторами янус-киназ. Таким образом, у пациентов с COVID-19 с наличием цитокинового шторма, особенно при наличии ранее верифицированных ССЗ, при наличии технической возможности, рекомендовано воздержаться от монотерапии ГКС.

6. Различия в механизмах ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, находящихся на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума

Характерными чертами COVID-19, особенно в ранние волны пандемии, явилось развитие у заболевших микрососудистых повреждений, эндотелиальной дисфункции и тромбозов на фоне выраженной системной воспалительной реакции.

Данные механизмы воздействия вируса на ССС не только повышают риски развития острых сердечно-сосудистых осложнений в период острого COVID-19, но и вносит значительный вклад в риски отдаленных последствий, в частности ускорения атерогенеза.

Результаты современных исследований указывают, что атеросклероз имеет сложный патогенетический механизм, который объединяет и реализует различные факторы риска. Его основными, неразрывно связанными элементами являются гиперлипидемия и воспаление, присутствующее и зачастую сохраняющееся после острого COVID-19.

На основании анализа данных липидограммы пациентов до и через 3-12 месяцев после COVID-19 (рис.11-13) было установлено, что у пациентов после COVID-19, вне зависимости от тяжести COVID-19 определяется ухудшение параметров липидного обмена.

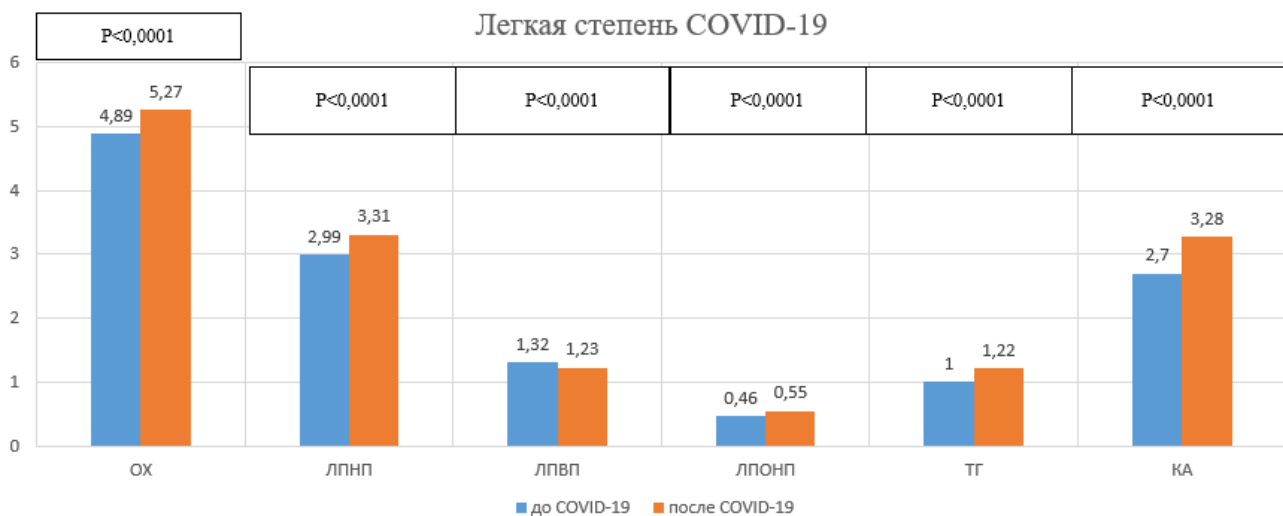


Рис. 11. Показатели липидограммы до и после перенесенного COVID-19 легкой степени тяжести, в ммоль/л.

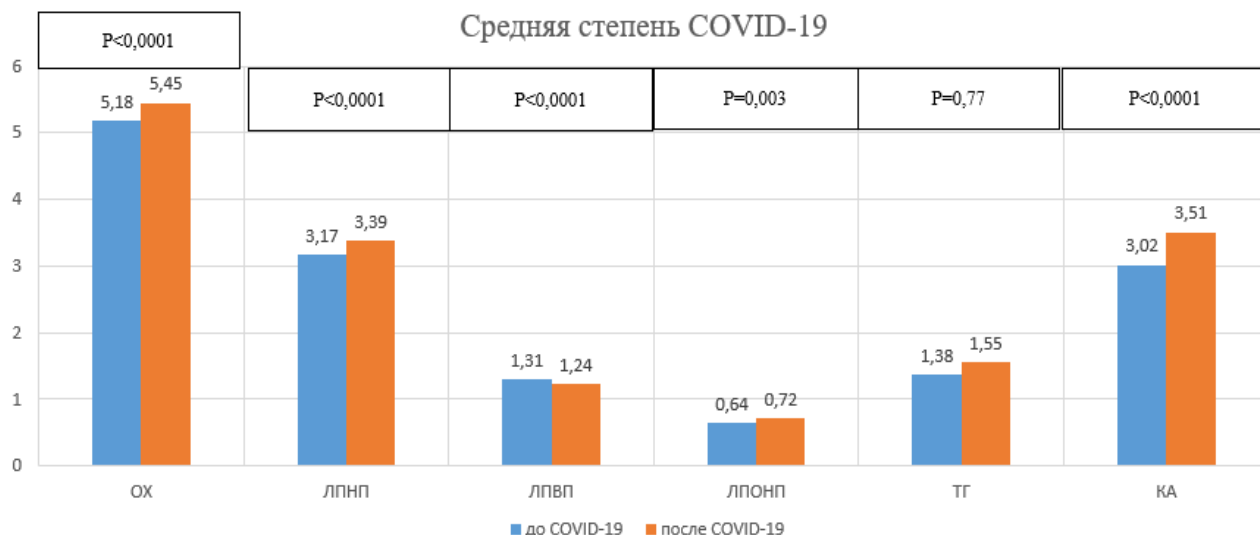


Рис. 12. Показатели липидограммы до и после перенесенного COVID-19 средней степени тяжести, в ммоль/л.

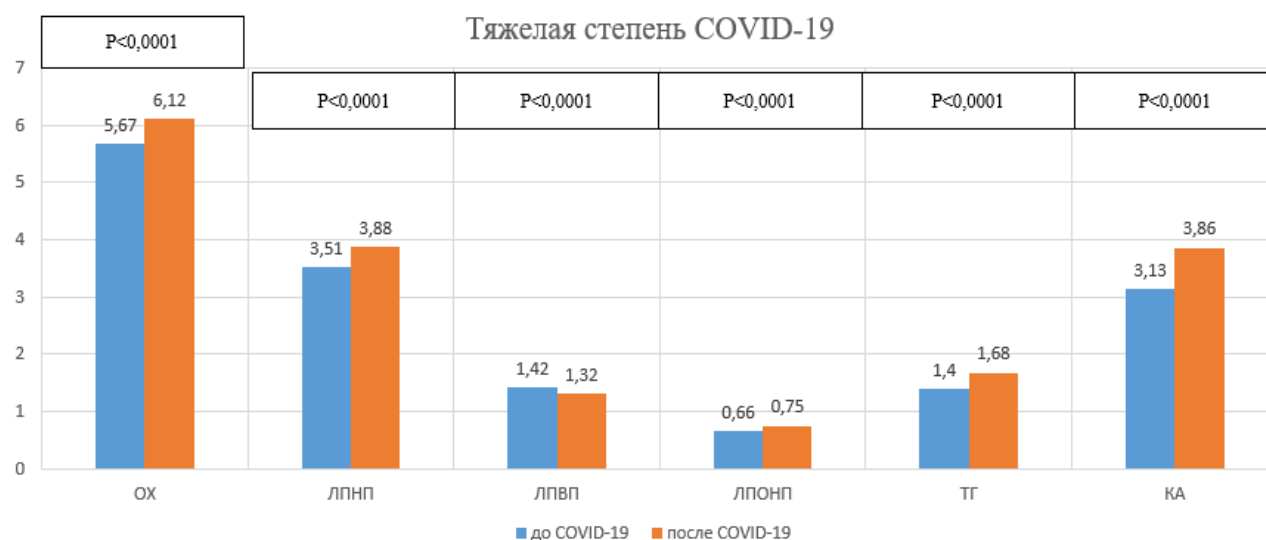


Рис. 13. Показатели липидограммы до и после перенесенного COVID-19 тяжелой степени тяжести, в ммоль/л.

Эти данные подтверждаются результатами крупных метаанализов, продемонстрировавшие схожие результаты.

Измерение липидов и липопротеинов плазмы имеет решающее значение в управлении риском сердечно-сосудистых заболеваний. Существует несколько возможных механизмов, которые могут объяснить, почему у пациентов впервые возникает или прогрессирует дислипидемия после заражения COVID-19.

В настоящее время это объясняется непосредственным влиянием SARS-CoV-2 на увеличения синтеза липидов, так он использует их для синтеза своей

оболочки, гиперстимуляцией иммунных клеток, участвующих в синтезе липидов с развитием иммунноопосредованной воспалительной дислипидемии, а также дисфункцией печени на фоне заболевания и на фоне неблагоприятных побочных эффектов проводимой терапии.

Гипервоспаление, зачатую возникающее на фоне COVID-19, также играет важное значение в развитии и прогрессировании ССЗ. При этом его патофизиологический механизм имеет различия в зависимости от исходного состояния ССС у переболевшего COVID-19. Не во всех клинических случаях определение СРБ достаточно для полноценной оценки это значимого фактора, влияющего на течение патологии ССС. У больных со стабильной ИБС уровни СРБ могут существенно варьировать. Это создает определенные трудности при стратификации риска и его мониторинге. По данным исследований, направленных на оценку уровня СРБ как прогностического маркера течения ИБС, в течение 6 лет наблюдения за лицами без значимого ухудшения ИБС и отсутствием воспалительных заболеваний, данный параметр не дает возможности полноценной объективизации метавоспаления, происходящего в организме.

С целью верификации отличий в механизмах воспаления и их влияние на течение сердечно-сосудистой патологии у лиц, находящихся на разных стадия сердечно-сосудистого континуума проведена оценка влияния уровня про воспалительных и противовоспалительного интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) через 3-12 месяцев после перенесенного COVID-19. У пациентов с верифицированной ИБС с ухудшением ее течения после COVID-19 определяются значимо большие значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α по сравнению с лицами без ухудшения ее течения. При этом значимых отличий в уровне ИЛ-10 выявлено не было (рис. 14).

У лиц с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом с дебютом ИБС после COVID-19 по сравнению с пациентами без дебюта ИБС определяются значимо большие значения ИЛ-6. Отличий в уровне других цитокинов выявлено не было (рис. 15).

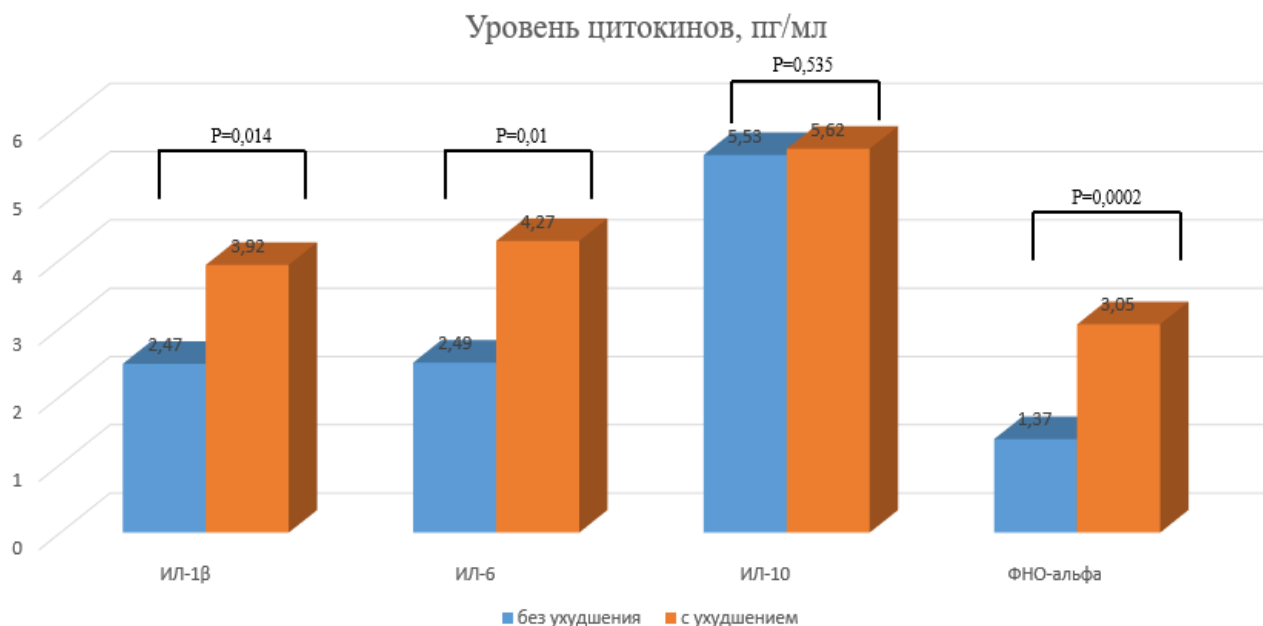


Рис. 14. Взаимосвязь уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа с прогрессированием атеросклероза и ИБС после COVID-19.

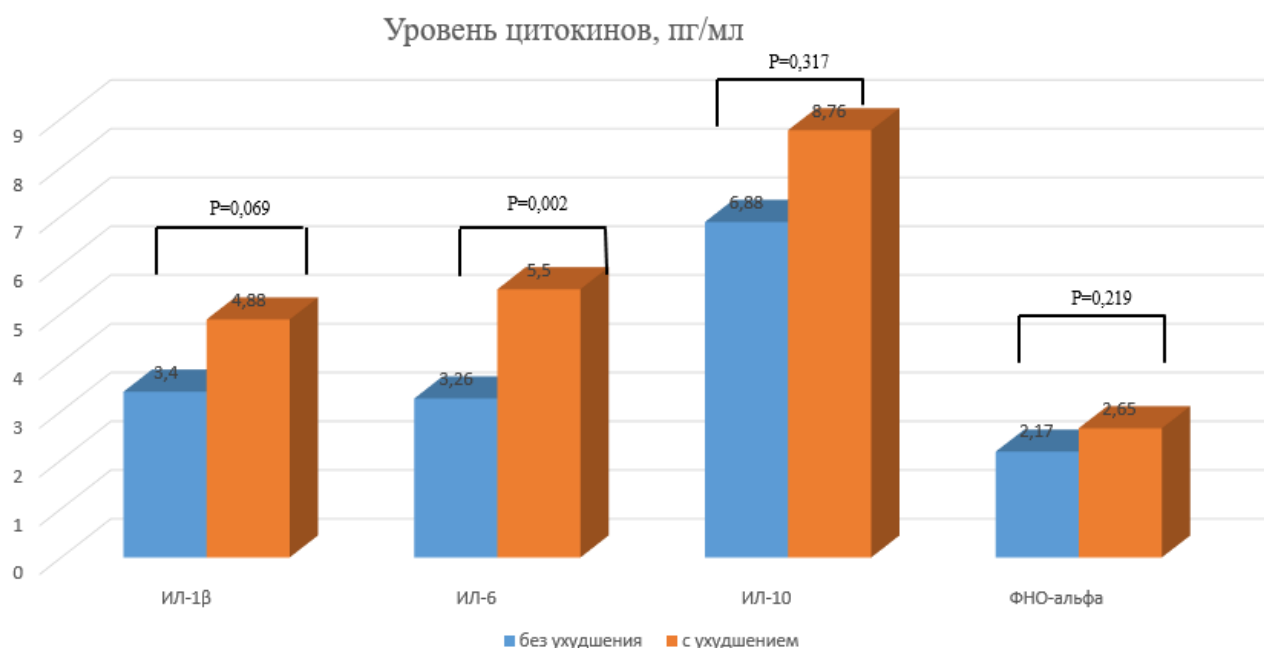


Рис. 15. Взаимосвязь уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа с прогрессированием атеросклероза и дебютом ИБС после COVID-19.

У лиц без верифицированными ССЗ и дебютом ГБ и/или атеросклероза после COVID-19 по сравнению с пациентами без дебюта сердечно-сосудистой патологии определяются значимо большие значения ИЛ-1β и ИЛ-6. Отличий в уровне других цитокинов выявлено не было (рис. 16).

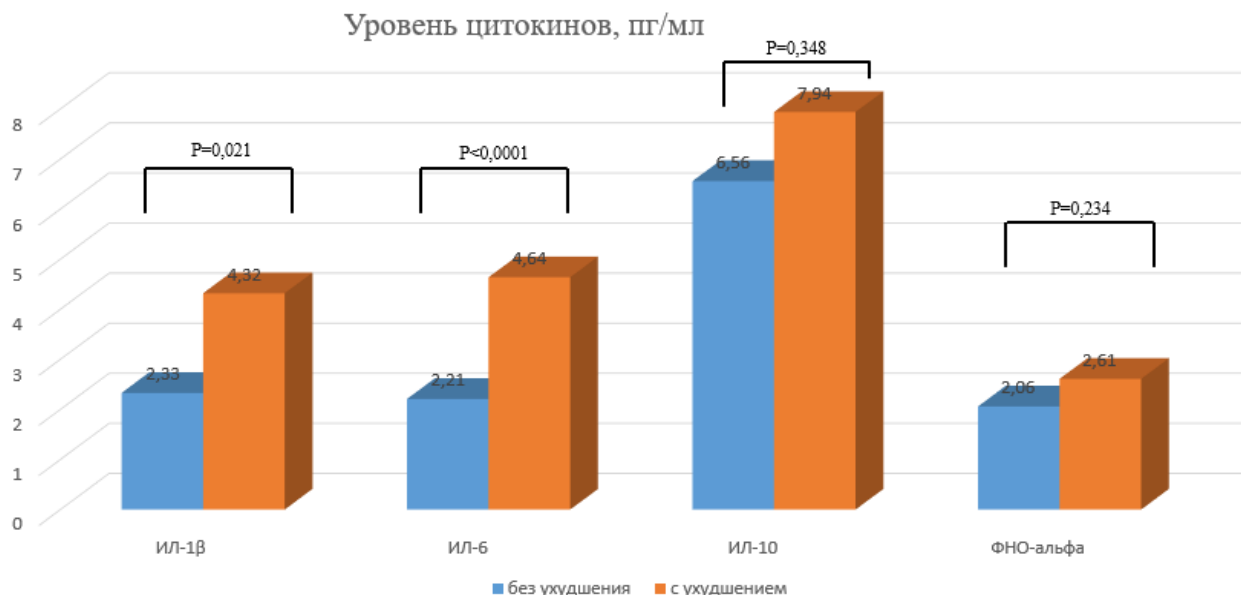


Рис. 16. Взаимосвязь уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-альфа с дебютом атеросклероза и/или ГБ после COVID-19.

Помимо уровня СРБ и интерлейкинов в крови также для оценки различных аспектов воспаления после перенесенного COVID-19 рассматривается ряд гематологических индексов.

Интегральные гематологические индексы – это показатели для вычисления которых используются данные клинического анализа крови. За счет удобства, не высокой стоимости, простоты их определения и информативности используются для оценки течения и рисков возникновения самых различных заболеваний и состояний, в том числе и для различных аспектов течения ИБС. В эпоху COVID-19 некоторые гематологические индексы стали использовать оценки тяжести его течения и рисков развития осложнений. Индекс системного воспалительного ответа (SIRI), а также индекс системного иммунного воспаления (SII) являются универсальными показателями для прогнозирования смертности как от сердечно-сосудистых заболеваний, так и от всех причин в целом. Тромбоцито-лимфоцитарное соотношение (PLR) является индексом, характеризующим как воспалительный компонент, так и риски тромботических осложнений. Данный показатель имеет корреляцию с тяжестью течения COVID-19. Еще одним индексом, который может быть использован для оценки выраженности воспалительного процесса, как при ИБС, так и при COVID-19 является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR). Данный параметр увеличивается

при прогрессировании атеросклероза. Также $NLR \geq 4,11\%$ во время острого COVID-19 является предиктором развития ХСН после перенесенного заболевания. Лимфоцитарно-моноцитарное соотношение (LMR) может рассматриваться как предиктор развития и течения ИБС. При анализе ряда публикаций на эту тему отмечено, что у пациентов с ИБС этот индекс выше чем у здоровых, а также данный показатель может иметь предсказательную ценность в развитии острых сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с верифицированной ИБС с ухудшением ее течения после COVID-19 определяются значимо большие значения всех исследуемых гематологических индексов по сравнению с лицами без ухудшения ее течения, что говорит о том, что в ухудшении течения ИБС задействованы различные механизмы воспалительного ответа, как иммунный, так и тромбоцитарный, нейтрофильно-лимфоцитарный, лимфоцито-моноцитарный (рис. 17).

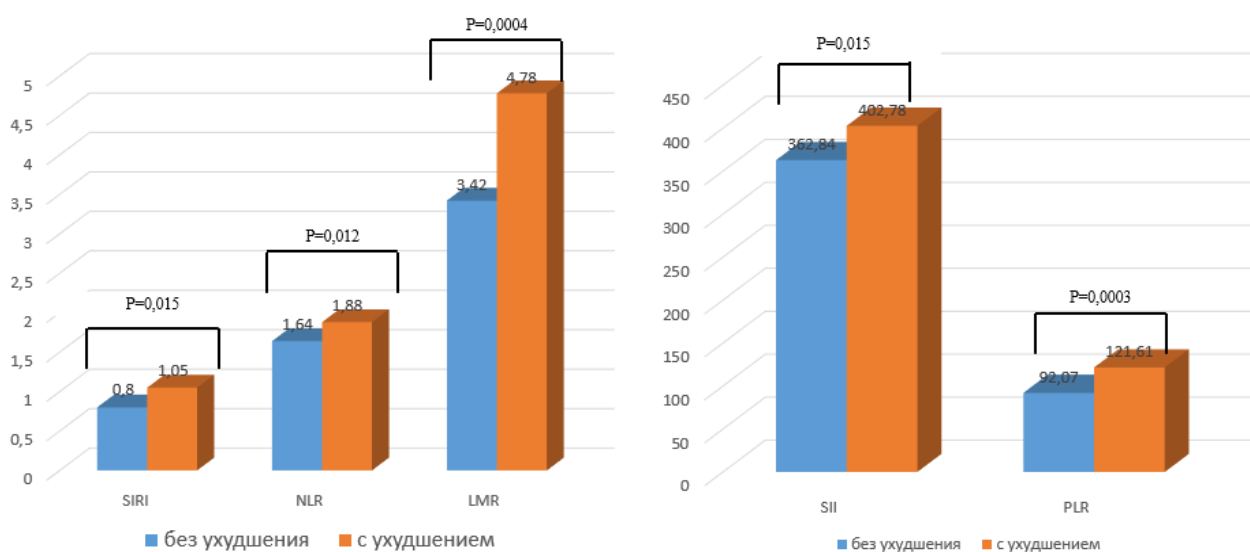


Рис. 17. Взаимосвязь показателей гематологических индексов с прогрессированием атеросклероза и ИБС после COVID-19.

У лиц с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом с дебютом ИБС после COVID-19 по сравнению с пациентами без дебюта ИБС определяются значимо большие показатели уровня системного воспалительного ответа, лимфоцито-моноцитарного соотношения и иммунного воспалительного ответа. Таким образом воспалительный механизм ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии характеризуется более выраженной иммунной реакцией и ускорением

атерогенеза, что характеризуется большими значениями лимфоцитарно-моноцитарного индекса. При этом не задействован тромбоцитарный компонент воспаления (рис. 18).

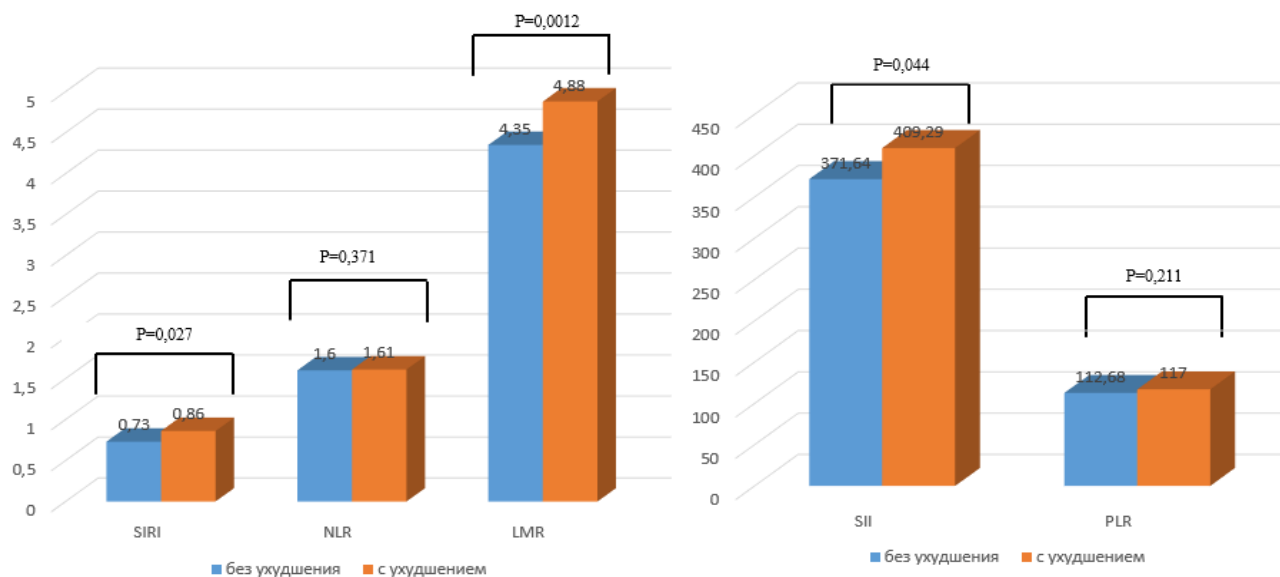


Рис. 18. Взаимосвязь показателей гематологических индексов с прогрессирующим атеросклерозом и дебютом ИБС после COVID-19.

У пациентов без исходно верифицированных ССЗ и дебютом ГБ и/или атеросклероза после COVID-19 отмечены большие показатели LMR по сравнению с пациентами без дебюта сердечно-сосудистой патологии, подчеркивая влияние на ускорения атерогенеза без признаков повышения тромбогенной воспалительной реакции и иммунного воспаления (рис. 19).

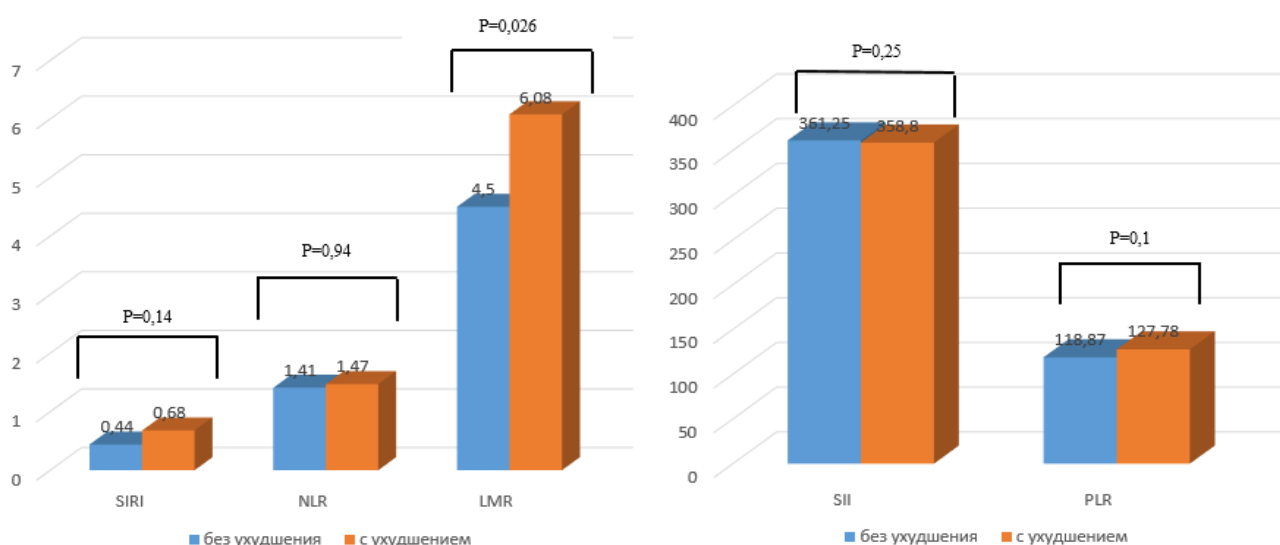


Рис. 19. Взаимосвязь показателей гематологических индексов с дебютом атеросклероза и/или ГБ после COVID-19.

Таким образом, определяются различия в характере воспаления, связанном с ухудшением течения кардиоваскулярной патологии у пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума после перенесенного COVID-19. Для пациентов с верифицированной ИБС уровень СРБ после COVID-19 не был связан с течением сердечно-сосудистой патологии, а наиболее информативными показателями участия остаточного воспаления явились показатели воспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , а также гематологические индексы, характеризующие реактивность организма на инвазию вируса (SIRI, SII, NLR, PLR, LMR). Для пациентов с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом СРБ, ИЛ-6, а также гематологические индексы – SIRI, SII и LMR оказались наиболее информативными показателями, характеризующими остаточное воспаление и его влияние на течения атеросклероза и дебют ИБС. У пациентов исходно без верифицированных ССЗ для верификации влияния остаточного воспаления с целью оценки риска дебюта кардиоваскулярной патологии наиболее целесообразно рассмотреть определение СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, LMR.

7. Алгоритм прогнозирования течения/дебюта сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19

С помощью метода бинарной логистической регрессии, созданы 3 диагностические математические модели, позволяющие предсказывать вероятность ухудшения сердечно-сосудистой патологии в зависимости от исходного состояния сердечно-сосудистой системы.

Модель оценки вероятности ухудшения течения ИБС в течение 12 месяцев после понесённого COVID-19 для пациентов с верифицированной ИБС (рис 20) состоит из 5 показателей: пол, уровень триглицеридов, ФНО-альфа, NT-proBNP, LMR. Так, при увеличении уровня триглицеридов на 1 ммоль/л (при прочих равных показателях) риск ухудшения возрастает в 1,6 раза, при увеличении ФНО- α на 1 пг/мл риск ухудшения возрастает в 1,9 раза, при увеличении NTproBNP на 1 пг/мл риск ухудшения возрастает на 0,4%, при увеличении

LMR3 на 1 единицу риск ухудшения возрастает на 11%. Также мужской пол увеличивает риск ухудшения в 3,8 раза.

При оценке вероятности ухудшения у конкретного пациента в сформулированную формулу могут быть подставлены значения этого пациента, а после вычисления результата при $P > 0,5$ прогнозируется вероятный неблагоприятный исход, при $P < 0,5$ – благоприятный.

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-(1,324 * \text{Пол} + 0,468 * \text{ТГ} + 0,625 * \text{ФНО}\alpha + 0,004 * \text{NTproBNP} + 0,101 * \text{LMR} - 5,312)})}$$

Рис. 20. Формула для прогнозирования вероятности прогрессирования атеросклероза и ИБС в течение 12 месяцев после COVID-19.

Данная модель обладает точностью 76,9%, чувствительностью 60%, специфичностью 90,4%.

Модель оценки вероятности дебюта ИБС в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19 для пациентов с ранее верифицированной ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом (рис 21) состоит из 7 показателей: пол, стадия ГБ, уровень ИЛ-6, индекса SIRI, LMR, результаты субшкалы физический компонент здоровья опросника SF-36, а также возраста. Так, при увеличении возраста на 1 год (при прочих равных показателях) риск дебюта возрастает в 1,14 раза, при увеличении LMR на 1 единицу риск дебюта возрастает в 1,63 раза, при увеличении ИЛ-6 на 1 единицу риск дебюта возрастает в 1,3 раза. Мужской пол также увеличивал риск дебюта ИБС в 3,9 раза. В тоже время увеличение на 1 балл оценки субшкалы физический компонент здоровья опросника SF-36 уменьшает риск дебюта на 9,6%.

При оценке вероятности ухудшения у конкретного пациента в сформулированную формулу могут быть подставлены значения этого пациента, а после вычисления результата при $P > 0,5$ прогнозируется вероятный неблагоприятный исход, при $P < 0,5$ – благоприятный.

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-(1,355 * \text{Пол} + 2,519 * \text{ГБ} + 0,254 * \text{ИЛ}6 + 0,003 * \text{SII} + 0,489 * \text{LMR} - 0,101 * \text{SF36}_\Phi + 0,131 * \text{Возраст} - 10,966)})}$$

Рис. 21. Формула для прогнозирования вероятности прогрессирования атеросклероза и дебюта ИБС в течение 12 месяцев после COVID-19.

Данная модель обладает точностью 90,5%, чувствительностью 64%, специфичностью 98,3%.

Модель оценки вероятности дебюта атеросклероза и/или ГБ в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19 для пациентов без верифицированных ССЗ (рис 22) состоит из 3 показателей: возраст, ЛПОНП, NTproBNP. Так, при увеличении возраста на 1 год (при прочих равных показателях) риск ухудшения возрастает в 1,3 раза, при увеличении ЛПОНП на 1 единицу риск ухудшения возрастает в 4,2 раза, при увеличении NTproBNP на 1 единицу риск ухудшения возрастает на 7%.

При оценке вероятности ухудшения у конкретного пациента в сформулированную формулу могут быть подставлены значения этого пациента, а после вычисления результата при $P > 0,5$ прогнозируется вероятный неблагоприятный исход, при $P < 0,5$ – благоприятный.

$$P = \frac{1}{(1 + e^{-(0,294 * \text{Возраст} + 1,436 * \text{ЛПОНП} + 0,064 * \text{NTproBNP} - 14,669)})}$$

Рис. 22. Формула для прогнозирования вероятности дебюта атеросклероза и/или ГБ в течение 12 месяцев после COVID-19.

Данная модель обладает точностью 89,3%, чувствительностью 81,5%, специфичностью 93,8%.

На основании проведенного исследования был разработан диагностический алгоритм прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 (рис.23).

На первом этапе предлагается деление пациентов в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19. Пациенты, перенесшие COVID-19 легкой степени, не нуждаются в дополнительном обследовании и могут проходить стандартное диспансерное наблюдение согласно приказа Минздрава №168н от 15.03.2022 г. Пациенты, перенесшие COVID-19 в средней и тяжелой степени следует делить на 3 категории (лица без верифицированных ССЗ, с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом и лица с верифицированной ИБС). Для каждой из этих категорий предлагается своя прогностическая модель для оценки рисков прогрессирования либо дебюта заболеваний ССС. Согласно полученным

результатам, пациенты будут разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения ССЗ. В случае попадания в группу с благоприятным прогнозом – больные далее проходят диспансерное наблюдение согласно действующих нормативных документов, в случае отнесения пациента в группу неблагоприятного прогноза – данные лица нуждаются в активном стационарном или амбулаторном обследовании в рамках верификации патологии ССС.



Рис. 23. Диагностический алгоритм прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии в течение 12 месяцев после COVID-19.

Отнесение пациента в категорию неблагоприятного риска течения ССЗ после перенесенного COVID-19 предполагает следующие мероприятия, направленные на снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений:

1. **Для больных с ранее верифицированной ИБС:** необходимо отнести данную группу больных к экстремальному риску ССО. С целью профилактики ССО для данной категории больных необходимо стремиться к достижению целевых показателей уровня ЛПНП менее 1 ммоль/л. С этой целью рекомендовано назначение так называемых высокоинтенсивных статинов – розувастатин, аторвастатин в максимально переносимой дозировке. Данный класс препаратов, помимо гиполипидемического эффекта, обладает рядом других важных эффектов: противовоспалительным, антипролиферативным, антиишемическим и

т. д. При недостижении целевых значений уровня ЛПНП – рассмотреть вопрос о использовании комбинированной терапии с эзетенибом. Далее, при необходимости, возможно назначение других препаратов, например, из группы фибратов, Омега-3, моноклональных антител для ингибирования PCSK9 и инклизирана – малой интерферирующей РНК молекулы. Помимо коррекции нарушений липидного обмена, необходим жесткий контроль за течением коморбидной патологии, такой как сахарный диабет и ГБ. Показатели углеводного обмена и уровень АД должны находиться в целевых значениях, согласно действующим рекомендациям. Целесообразно рассмотреть вопрос о проведении визуализирующих методов диагностики гемодинамически значимого атеросклероза и/или ишемии миокарда в зависимости от клинической картины конкретного пациента, в случае выявления признаков ишемии миокарда и/или гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, своевременное проведение необходимых методов реваскуляризации миокарда.

2. Для больных с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом: необходимо активное проведения поиска ИБС с использованием современных методов исследования (стресс-ЭхоКГ, КТ-коронарография и т.д.), проведение первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, включающая отказ от вредных привычек, сбалансированное питание, соблюдение режима труда и отдыха. Данной группе пациентов необходимо рассмотреть начало гиполипидемической терапии (назначение статинов), если она не назначалась ранее. При наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE2 рассмотреть вопрос об инициации антиагрегантной терапии.

3. Для пациентов без ранее верифицированной сердечно-сосудистой патологии: активное выявление и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска, таких как курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, неправильное питание и недостаток физической активности. Проведение скринингового обследования по амбулаторному контролю АД, выполнению липидограммы, определение сосудистой жесткости методом объемной сфигмографии, оценка толщины комплекса интима-медиа.

8. Перспективы использования микроРНК 21-5p как предиктора ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19

В 2024 году за открытие микро рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) и ее роли в регуляции генов лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали двое американских ученых – Виктор Эмброс и Гэри Равкин. Несмотря на пока малодоступность данного метода в практической медицине, перспективы использования микроРНК в диагностике и лечении многих заболеваний весьма значительны. МикроРНК представляет собой короткие нетранслируемые РНК, которые могут связываться с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) или матричной РНК (мРНК) и тем самым участвовать в регуляции клеточных структур. Физиологический механизм действия МикроРНК осуществляется за счет посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. В организме человека функционируют более 2500 видов микроРНК, объединенных в 223 группы по сходству строения и функциональному предназначению. В настоящее время не вызывает сомнений роль микроРНК в развитии и патогенезе ССЗ. Определены некоторые виды микроРНК играющие важную роль в работе ССС и связаны с развитием ССЗ. Продукция микроРНК в ССС, как правило, непосредственно связана с поражением ССС, также повышение ее синтеза может быть обусловлено избыточной нагрузкой на ССС. Это в полной мере касается и пациентов после перенесенного COVID-19. Благодаря изучению микроРНК, специфичных для ССС, установлены различия в воздействии различных инфекционных агентов на ССС. Одной из наиболее интересных для оценки повреждения ССС и верификации ССЗ может быть микроРНК-21-5p (miR-21-5p), благодаря своей универсальности и того, что она экспрессируется в различных клетках ССС. При этом данная микроРНК может быть полезна в рамках оценки течения атеросклероза после COVID-19, так как обладает регуляторными функциями в процессах оксидативного стресса и воспаления. Повышенные уровни микроРНК-21-5p определяются как у пациентов с ИБС, так и у лиц с высоким риском ее развития. Участие в регуляции ССС для микроРНК-21-5p может быть

связано с двумя механизмами: контроль экспрессии провоспалительных цитокинов через сигнальный путь JNK и регуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудов через фосфатидилинозитол-3-киназу / протеинкиназу В. Оба механизма способствуют ускорению атерогенеза и ухудшению течения ИБС.

Анализ результатов уровня микроРНК 21-5р показал значимо более высокие уровни у пациентов с ухудшением течения атеросклероза и ИБС после COVID-19 (табл. 1). При этом уровень микроРНК 21-5р также значимо был выше у пациентов с более тяжелым течением COVID-19. Повышение микроРНК 21-5р связано с дисфункцией эндотелия, повреждением кардиомиоцитов и воспалительной реакцией, что в достаточной мере характеризует как патологическое влияние перенесенного COVID-19, так и течение сердечно-сосудистой патологии в целом.

Таблица 1 – Информативность использования микроРНК 21-5р как предиктора ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19

Метод, параметр	Пациенты с ИБС	Пациенты с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом	Пациенты без верифицированных ССЗ	
Однофакторный регрессионный анализ				
Точность классификации,%	77,5%	75,0%	75,0%	
Отношение шансов ОШ (ДИ 95%)	4,16(1,776;9,741)	3,545(1,371;9,164)	5,656(1,611;19,851)	
ROC-анализ				
Площадь под кривой AUC (ДИ 95%)	0,849(0,727;0,971)	0,789(0,642;0,937)	0,791(0,650;0,932)	
Оптимальный порог отсечения				
порог, соответствующий максимуму суммы чувствительности и специфичности	Микро РНК	7,265	5,670	5,235
	Se	65%	79%	70%
	Sp	100%	76%	80%
порог, соответствующий минимуму модуля разности чувствительности и специфичности	Микро РНК	6,295	5,670	5,060
	Se	75%	79%	70%
	Sp	70%	76%	70%

Авторами с помощью однофакторного регрессионного анализа была оценена информативность определения микроРНК 21-5p как предиктора ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии после COVID-19. В целом точность данного анализа для пациентов с ИБС составила 77,5%, для пациентов с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом и без верифицированным ССЗ 75%. С учетом ранее отсутствия нормативных показателей уровня микроРНК для верификации пациентов с ухудшением сердечно-сосудистой патологии, нами были определены необходимые значения. Так для пациентов с ранее верифицированной ИБС этот показатель с чувствительностью 65% и специфичностью 100% составил 7,265 десятичных логарифмов количества копий, для пациентов с ГБ и гемодинамически незначимым атеросклерозом при чувствительности 79 % и специфичности 76% – 5,670, для пациентов без верифицированной сердечно-сосудистой патологии при чувствительности 70 % и специфичности 80% – 5,235. При этом порог отсечения может меняться в зависимости от того, хотим ли увеличить либо чувствительность, либо специфичность метода.

Безусловно, на сегодняшний день лабораторная идентификация микроРНК miR-21-5p является малодоступным методом, тем не менее с учетом ее роли в патофизиологии атеросклероза и ИБС, в перспективе, данная методика может служить полезным инструментом в руках клинициста.

9. Заключение

В представленных методических рекомендациях были всесторонне рассмотрены вопросы распространенности, этиологии, патогенеза, клинической картины, лабораторной и инструментальной диагностики прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии у лиц, перенесших COVID-19.

Проведенные исследования свидетельствуют о высокой встречаемости пациентов с перенесенным COVID-19, в том числе перенесших данное заболевание в тяжелой и средней тяжести. Именно лиц, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени можно отнести к группе потенциального риска развития ССО в интервале 12 месяце после COVID-19. Это объясняется как нарушения

липидного обмена, так и, прежде всего, сохраняющего метавоспаления, характеризующего различными патофизиологическими механизмами в зависимости от исходного состояния сердечно-сосудистой системы.

Соответственно, на этапе первичной врачебной помощи врачами первого контакта целесообразно выделять лиц, перенесших COVID-19 в средней и тяжелой степени и отправлять их на дообследование на этап специализированной помощи, где существует возможность выполнения необходимых диагностических мероприятий.

Использование основных принципов прогнозирования течения ССЗ после перенесенного COVID-19, изложенных в настоящих методических рекомендациях, позволит значительно сократить распространенность сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

10. Приложения

Приложение 1

АНКЕТА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ (SF-36)

ФИО _____

№ карты _____

Дата заполнения ____ / ____ /20____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру):

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру):

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже

физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке):

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо вида работ или другой деятельности	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру):

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру):

Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру):

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру):

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным	1	2	3	4	5	6

(ой) что ничто не могло Вас взбодрить?						
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру):

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько верным или неверным представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
А. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Интерпретация: Состоит из восьми шкал и оценивает физический и психологический компоненты здоровья. Физический компонент и психологический компонент здоровья оценивается по 4 отдельным субшкалам. Результаты выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Максимальное количество баллов по каждой шкале составляет 100, что соответствуют максимально высокому качеству жизни.

Приложение 2

ШКАЛА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ SCORE2

САД(мм рт.ст.)	Женщина				Мужчина												
	Не курит		Курит		Не курит		Курит										
	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9									
	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250	150	200	250		
SCORE2	Не-ХС ЛПВП																
160-179	27	28	30	31	41	42	44	46	65-69	26	28	30	32	36	39	42	44
140-159	22	23	24	26	34	36	37	39	60-64	22	24	26	27	31	33	36	38
120-139	18	19	20	21	28	30	31	33	55-59	18	20	21	23	26	28	30	33
100-119	15	16	16	17	23	24	26	27	50-54	15	17	18	19	22	24	26	28
160-179	20	21	22	24	33	35	37	39	45-49	20	23	25	27	31	33	36	40
140-159	16	17	18	19	27	29	30	32	40-44	17	19	20	22	25	28	31	33
120-139	12	13	14	15	22	23	25	26		14	15	17	18	21	23	25	28
100-119	10	11	11	12	17	18	20	21		11	12	14	15	17	19	21	23
160-179	14	15	17	18	26	28	31	33		16	18	20	23	25	28	32	35
140-159	11	12	13	14	21	23	24	26		13	14	16	18	21	23	26	29
120-139	8	9	10	11	16	18	19	21		10	11	13	15	17	19	21	24
100-119	7	7	8	9	13	14	15	16		8	9	10	12	13	15	17	19
160-179	10	11	12	14	21	23	25	28		12	14	16	19	21	24	28	31
140-159	8	9	9	11	16	18	19	22		10	11	13	15	17	19	22	25
120-139	6	6	7	8	12	13	15	17		7	9	10	12	13	15	17	20
100-119	4	5	5	6	9	10	11	13		6	7	8	9	10	12	14	16
160-179	7	8	9	10	16	18	21	23		9	11	13	16	17	20	24	28
140-159	5	6	7	8	12	14	15	17		7	8	10	12	13	16	18	22
120-139	4	4	5	6	9	10	12	13		5	6	8	9	10	12	14	17
100-119	3	3	4	4	7	8	9	10		4	5	6	7	8	9	11	13
160-179	5	6	7	8	13	15	17	19		7	9	11	13	14	17	20	24
140-159	4	4	5	6	9	11	12	14		5	6	8	10	11	13	16	19
120-139	3	3	3	4	7	8	9	10		4	5	6	7	8	10	12	14
100-119	2	2	2	3	5	6	6	7		3	4	4	5	6	7	9	11

Список использованных источников

1. Ассоциации изменений параметров липидного обмена и тяжести перенесенной инфекции COVID-19 у жителей г. Новосибирска / А. А. Карасева, Н. Е. Евдокимова, Е. В. Стрюкова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4979 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 31–37.
2. Ахмедов, В. А. Коронавирусная инфекция и дислипидемия – есть ли связь? – DOI 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40 // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 36–40.
3. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции – COVID-19» (версия № 18 от 26.10.2023 г.) / МЗ РФ // Москва, 2023. – 250 с.
4. Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, О. И. Турна [и др.]. – DOI 10.47407/kr2022.3.6.00169 // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 6. – С. 6–13.
5. Гематологические индексы при Covid-19: ретроспективное исследование / И. В. Гребенникова, О. В. Лидохова, А. В. Макеева [и др.]. – DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5 // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – № 6. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-5.pdf> (дата обращения: 18.03.2025).
6. Горошко, Н. В. Основные причины избыточной смертности населения в России в условиях пандемии COVID-19 / Н. В. Горошко, С. В. Пацала. – DOI 10.21045/2071-5021-2021-67-6-1 // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – № 6. – Электрон. копия доступна на сайте Научной электронной библиотеки «КиберЛенинка». URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-prichiny-izbytochnoy-smertnosti-naseleniya-v-rossii-v-usloviyah-pandemii-covid-19> (дата обращения: 17.03.2025).
7. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / А.А. Зайцев, О.И. Савушкина, А.В. Черняк, И.Ц. Кулагина, Е.В. Крюков / Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 78-81.
8. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном

лечении в больницах Московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.]. – DOI 10.18786/20720505-2020-48-040 // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. S1–10.

9. Ларина, В. Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В. Н. Ларина, М. Г. Головкин, В. Г. Ларин. – DOI 10.24075/vrgmu.2020.020 // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 5–13.

10. Литвиненко, Р. И. Особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / Р. И. Литвиненко, П. В. Суржиков // Вестник терапевта. – 2021. – № 3 (50). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/osobennosti-diagnostiki-i-lechenija-ibs-u-pacientov-s-novoj-koronavirusnoj-infekciej> (дата обращения: 17.03.2025).

11. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4470 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 116–131.

12. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А. Я. Фисун, Ю. В. Лобзин, Д. В. Черкашин [и др.]. – DOI 10.15690/vramn1474 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 287–297.

13. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко, К.В. Жданов, К.В. Козлов // Артериальная гипертензия. – 2020. – Том 26, № 3. – С. 248–262.

14. Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients / A. Garg, B. Seeliger, A. A. Derda [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2096 // European journal of heart failure. – 2021. – Vol. 23, N 3. – P. 468–475.

15. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П. Скирденко [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2953 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 122–128.

16. Gusev, E. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes / E. Gusev, A. Sarapultsev. – DOI 10.3390/ijms24097910 // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 9. – P. 7910.

17. Impact of immunity on coronary artery disease: an updated pathogenic interplay and potential therapeutic strategies / N. Laera, P. Malerba, G. Vacanti [et al.]. – DOI 10.3390/life13112128 // Life. – 2023. – Vol. 13, N 11. – P. 2128.

18. Noor, F. M. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis / F. M. Noor, M. M. Islam. – DOI 101007/s10900-020-00920-x // Journal of community health. – 2020. – Vol. 45, N 6. – P. 1270–1282.

19. Regulatory mechanism of MiR-21 in formation and rupture of intracranial aneurysm through JNK signaling pathway-mediated inflammatory response / Z. Chen, S. Song, J. Zhu, X. Lai // International journal of clinical and experimental pathology. – 2020. – Vol. 13, N 7. – P. 1834–1841.

20. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay, L. Zafrani. – DOI 10.1186/s13054-020-03062-7 // Critical care. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 353.

21. Xu, E. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly. – DOI 10.1016/S2213-8587(22)00355-2 // The lancet. Diabetes & endocrinology. – 2023. – Vol. 11, N 2. – P. 120–128.

22. Zhang, H. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease / H. Zhang, N. S. Dhalla. – DOI 10.3390/ijms25021082 // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25, N 2. – P. 1082.

Патогенез, клинические проявления и прогнозирование поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов после COVID-19

Методические рекомендации

Авторский коллектив:

**Черкашин Дмитрий Викторович, Козлов Константин Вадимович,
Литвиненко Руслан Игоревич, Язенок Аркадий Витальевич,
Гайдук Сергей Валентинович, Шуленин Константин Сергеевич,
Кутелев Геннадий Геннадьевич, Глушаков Руслан Иванович,
Соболев Алексей Дмитриевич**

Подписано в печать 20.07.2025 г.

Формат 60x90/8. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Печать цифровая. Объем 2,4 усл. печ. л.

Тираж 1000 экз. Заказ 898.

Информационный издательский учебно-научный центр «Стратегия будущего»
195427 г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. Муниципальный округ АКАДЕМИЧЕСКОЕ,
ул. Веденеева, д. 2 Литера А

Отпечатано и сброшюровано в цифровой типографии ИП «Павлушкин»

193036, Санкт-Петербург, 8-я Советская ул., д. 3