



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-284-295

УДК [616.99:578.834.1]-06:616.72-002.77

EDN: NXKLDU



О.В. Масалкина, Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова,
А.И. Чернявина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, Россия

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КОЛЛАГЕНОЛИЗА И ФАКТОРЫ РИСКА ЕЕ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

O.V. Masalkina, E.A. Polyanskaya, N.A. Koziołova,
A.I. Chernyavina

FSBEI HE «Academician Ye. A. Wagner Perm State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

Features of the State of the Collagenolysis System and risk factors of Its Changes in Patients with Long-Term Post-COVID Syndrome

Резюме

Цель: оценить состояние системы коллагенолиза у пациентов при длительном постковидном синдроме, определить особенности и факторы риска ее изменений. **Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 178 пациентов (мужчин — 59, женщин — 119; возраст $57,15 \pm 12,4$ лет) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ) 12 и более недель назад. В зависимости от наличия или отсутствия симптомов длительного постковидного синдрома пациенты, перенесшие НКВИ 12 и более недель назад, были разделены на 2 группы: первую группу составили 88 пациентов с симптомами «Long-covid»; вторую группу — 90 обследуемых без каких-либо симптомов «Long-covid». **Результаты.** Средний период после перенесенной НКВИ составил $8,5[3,6;12,4]$ месяцев. У всех пациентов, перенесших НКВИ, тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) был выше референсного значения (135 пг/мл). У пациентов первой группы TIMP1 был ниже, чем во второй группе: $315,5 [145,0;410,0]$ пг/мл против $513,5 [415,0; 865,0]$ пг/мл ($p < 0,001$). Следовательно, при длительном постковидном синдроме развивается коллагенолитический паттерн на фоне увеличения риска формирования фиброза. **Заключение.** У пациентов, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом состояние системы коллагенолиза характеризуется развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования в сравнении с бессимптомными пациентами, перенесшими НКВИ 12 недель назад и более, который может быть рассмотрен как патогенетический механизм формирования «Long Covid».

Ключевые слова: система коллагенолиза, длительный постковидный синдром

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

До начала исследования было получено одобрение Этического комитета на его проведение, а также на формы информированного согласия больного, которые до включения в исследование были подписаны всеми больными.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом «Пермского краевого клинического госпиталя для ветеранов войн» (№ 137 от 21.04.2020)

Статья получена 12.01.2025 г.

Одобрена рецензентом 17.03.2025 г.

Принята к публикации 17.04.2025 г.

Для цитирования: Масалкина О.В., Полянская Е.А., Козиолова Н.А. и др. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КОЛЛАГЕНОЛИЗА И ФАКТОРЫ РИСКА ЕЕ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(4): 284-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-284-295. EDN: NXKLDU

Abstract

Objective: to assess the state of the collagenolysis system in patients with long-term post-COVID syndrome, to determine the features and risk factors of its changes. **Materials and methods.** The study included 178 patients who had had a new coronavirus infection (NCVI) 12 weeks or more ago, depending on the presence or absence of symptoms of long-term post-COVID syndrome, patients who had NCVI 12 or more weeks ago were divided into 2 groups: the first group consisted of 88 patients with Long-covid symptoms; the second group consisted of 90 subjects without any symptoms of Long-covid. **Results.** The median period after NCVI was 8.5 [3.6; 12.4] months. In all patients who underwent NCVI, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP1) was higher than the reference value (135 pg/ml). In the patients of the first group, TIMP1 was lower than in the second group: 315.5 [145.0; 620.0] pg/mL vs. 513.5 [220.0; 865.0] pg/mL ($p < 0.001$). Therefore, in long-term post-COVID syndrome, a collagenolytic pattern develops against the background of an increased risk of fibrosis. **Conclusion.** In patients who have undergone NCVI with a long-term post-COVID syndrome, the state of the collagenolysis system is characterized by the development of a collagenolytic pattern against the background of the prevailing processes of collagen formation in comparison with asymptomatic patients who had NCVI 12 weeks ago or more, which can be considered as a pathogenetic mechanism for the formation of "Long Covid".

Key words: collagenolysis system, long-term post-COVID syndrome

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study protocol was approved by the local ethical committee of the «Perm Krai Clinical Hospital for War Veterans» (№ 137 dated 21.04.2020)

Article received on 12.01.2025

Reviewer approved 17.03.2025

Accepted for publication on 17.04.2025

For citation: Masalkina O.V., Polyanskaya E.A., Koziolova N.A. et al. Features of the State of the Collagenolysis System and risk factors of Its Changes in Patients with Long-Term Post-COVID Syndrome. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(4): 284-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-284-295. EDN: NXKLDU

TIMP1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПЦР-тест — полимеразная цепная реакция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve, ROC — Receiver Operating Characteristic, рСДЛА — расчетное значение систолического давления в легочной артерии, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ОР — относительный риск, PWVcf — скорость пульсовой волны (pulse wave velocity, PWV) в каротидно-фemorальном сегменте, CAVI — средний сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, альфа-ФНО — фактор некроза опухоли альфа

Введение

Длительный постковидный синдром является серьезной проблемой здравоохранения [1]. В диапазоне от 2 % до 86 % пациентов по разным оценкам страдают длительным постковидным синдромом [2, 3]. Появляется все больше доказательств новых факторов риска и патогенетических механизмов развития «Long Covid».

Ведущими патофизиологическими гипотезами, объясняющими сохранение симптомов после COVID-19, являются: прямая вирусная токсичность, эндотелиальное повреждение, дисрегулируемый иммунный ответ, гипервоспаление, гиперкоагуляция и плохая адаптация ангиотензинпревращающего фермента [4].

Одним из самых дискуссионных вопросов, затрагивающих патогенетические пути формирования длительного постковидного синдрома, является состояние системы коллагенолиза и ее изменения, определяемое по соотношению матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Существует две противоположные гипотезы: одни исследователи предъявляют доказательства прогрессирования профибротических процессов, другие — активации коллагенолиза и увеличение ММП [5, 6].

В нашем исследовании мы предприняли попытку показать состояние системы коллагенолиза у пациентов, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом и бессимптомных пациентов, на основании

концентрации интегрального показателя — тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Цель исследования: оценить состояние системы коллагенолиза у пациентов при длительном постковидном синдроме, определить особенности и факторы риска ее изменений.

Материалы и методы

До начала исследования было получено одобрение Этического комитета на его проведение, а также на формы информированного согласия, которые до включения в исследование были подписаны всеми пациентами.

Проведено наблюдательное одномоментное клиническое исследование за период 2021-2024гг в условиях амбулаторного пульмонологического приема. Среди 802 пациентов, обратившихся за медицинской помощью, в исследование было включено 178 пациентов (мужчин — 59, женщин — 119; возраст 57,15±12,40 лет) после перенесенной НКВИ 12 и более недель назад, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте 18 лет и старше, перенесшие НКВИ, подтвержденную по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2.

Критериями не включения в исследование явились: любая инфекция в острый период; пневмония; обострение хронических бронхолегочных заболеваний; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; тромбоэмболия легочной артерии, острая декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3 месяцев до включения в исследование; врожденные и приобретенные пороки сердца; тяжелые заболевания печени; хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадии; гематологические и ревматологические заболевания; злокачественные новообразования в анамнезе и в настоящее время; наличие острого воспалительного процесса; когнитивные нарушения и психические заболевания, отказ от подписания информированного согласия.

В зависимости от наличия или отсутствия симптомов длительного постковидного синдрома пациенты, перенесшие НКВИ 12 и более недель назад, были разделены на две группы: первую группу составили 88 пациентов с симптомами «Long-covid» (мужчин — 30, женщин — 58; возраст $56,39 \pm 12,8$ лет); вторую группу — 90 обследуемых без каких-либо симптомов «Long-covid» (мужчин — 29, женщин — 61; возраст $55,69 \pm 10,97$ лет).

Диагноз длительного постковидного синдрома или «Long Covid» был верифицирован в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [7].

Кроме рутинного клинического, лабораторного и инструментального обследования всем пациентам определяли показатели обмена железа.

Всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid S5 (General Electric, США) с определением следующих показателей: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson, соотношение E средняя (максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ) к e' средняя (ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца) по тканевой доплерографии, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) для лиц с нормальной массой тела (ММЛЖ/площадь поверхности тела) и при ожирении (ММЛЖ/рост^{2,7}), индексированный объем левого предсердия (ИОЛП), расчетное систолическое давления в легочной артерии (рСДЛА), TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) — систолическая экскурсия латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, правожелудочково-артериальное сопряжение (ПЖАС) как отношение TAPSE/рСДЛА.

Всем пациентам проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением следующий показателей: средний сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI) скорость пульсовой волны (pulse wave velocity, PWV) в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf) справа и слева, PWV в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), B-PWV в плечевой артерии (B-PWV), PWV в аорте (PWVa), C-PWV в сонной артерии (C-PWV), R-AI — индекс аугментации.

Для оценки расчетной фильтрационной функции почек определялись креатинин и цистатин С в крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтра-

ции (по формуле CKD-EPIcre и CKD-EPIcys с помощью онлайн — калькулятора), соотношение альбумина / белка мочи к креатинину мочи в утренней порции [8]. Концентрация цистатина С в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader (Biochrom Ltd., Великобритания) с использованием набора реагентов компании «Вектор Бест» (Россия, Новосибирск).

Для оценки воспалительного процесса определяли концентрацию фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО) и интерлейкина-1 бета методом ИФА с использованием набора реактивов компании АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США).

Для оценки состояния системы коллагенолиза определяли концентрацию интегрального показателя — тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) методом ИФА с использованием набора SEA 552Hu компании «Cloud-Clone Corp.» (США-Китай) на фотометре «Stat Fax 2100» (Awareness technology, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 (v.10.0.1011). Для количественных признаков в зависимости от их подчинения закону нормальности распределения были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Анализ вида распределения осуществлен с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и в процентах (%). При сравнении данных в двух группах в зависимости от их распределения использовали как параметрические, так и непараметрические методы статистики: для количественных показателей — критерий Стьюдента или Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками — использовали коэффициент взаимной сопряженности А.А. Чупрова [9]. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. Для выбора значения TIMP-1, как показателя, отражающего состояние системы коллагенолиза, определения факторов риска ее изменений у пациентов при длительном постковидном синдроме, находили точку отсечения с помощью метода построения ROC-кривой для всех значений с расчетом площади под кривой (AUC — Area Under Curve) $> 0,5$ при $p < 0,05$ и операционных характеристик чувствительности и специфичности. Для определения отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95 % ДИ для ОШ и ОР были составлены таблицы сопряженности 2x2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=178)

Показатель		Значение
Пол (всего включенных в исследование, n — 178), n (%)	мужчины	56/31,5
	женщины	122/68,5
Возраст (всего включенных в исследование, n — 178), годы, Me[LQ; UQ]	мужчины	55 [45,75;62,25]
	женщины	60 [48,0;66,75]
Пол (с симптомами «Long-covid», n — 88), n (%)	мужчины	30/34,1
	женщины	58/65,9
Возраст (с симптомами «Long-covid», n — 88), годы, Me[LQ; UQ]	мужчины	57 [46,25;65,5]
	женщины	60 [47,25;67,75]
Пол (без симптомов «Long-covid», n — 90), n (%)	мужчины	26/32,2
	женщины	64/67,8
Возраст (без симптомов «Long-covid», n — 90), годы, Me[LQ; UQ]	мужчины	54 [45,5;61,0]
	женщины	59 [48,0;66,0]
Коморбидная патология:	ГБ + БА, абс/%	24/13,5
	ГБ + БА + СД2т, абс/%	9/5,1
	ГБ + БА + ХОБЛ, абс/%	8/4,5
	I степени, абс/%	54/30,3
Ожирение:	II степени, абс/%	26/14,6
	III степени, абс/%	10/5,6
	количество, абс/%	40/22,5
Курение:	стаж, годы, Me[LQ; UQ]	12 [7;22,5]
Прошли вакцинацию против COVID-19, абс/%		22/12,4
Терапия, получаемая пациентами		
Бета-адреноблокаторы, абс/%		61/34,3
Тиазидные/тиазидоподобные/петлевые диуретики, абс/%		28/15,7
иАПФ, абс/%		26/14,6
БРА, абс/%		52/29,2

Примечание. ГБ — гипертоническая болезнь, БА — бронхиальная астма, СД2т — сахарный диабет 2-го типа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

Результаты и обсуждение

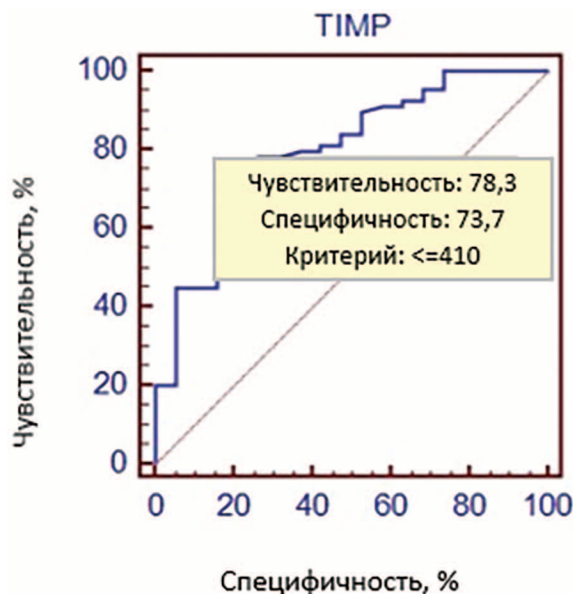
Средний период после перенесенной НКВИ составил 8,5[3,6;12,4] месяцев. При оценке интегрального показателя TIMP1 выявлена компрометация системы коллагенолиза у всех пациентов, перенесших НКВИ, характеризующаяся преимущественной ее трансформацией в сторону коллагенообразования с соответствующими уровнями TIMP1 выше верхнего предела референсного значения (135 пг/мл). Тем не менее, у пациентов первой группы с длительным постковидным синдромом TIMP1 был выше референсных значений, но ниже, чем во второй группе — у бессимптомных пациентов после НКВИ: 315,5 [145,0;410,0] пг/мл против 513,5 [415,0; 865,0] пг/мл (p <0,001). Полученные данные указывают на то, что при длительном постковидном синдроме развивается коллагенолитический паттерн на фоне увеличения риска формирования фиброза.

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=178)

Indicator		Significance
Sex (total included in the study, n — 178), n (%)	men	56/31,5
	female	122/68,5
Age (total included in the study, n — 178), ages, MS±D	men	55 [45,75;62,25]
	female	60 [48,0;66,75]
Sex (with the symptoms of «Long-covid», n — 88), n (%)	men	30/34,1
	female	58/65,9
Age (with the symptoms of «Long-covid», n — 88), ages, Me[LQ; UQ]	men	57 [46,25;65,5]
	female	60 [47,25;67,75]
Sex (without the symptoms of «Long-covid», n — 90), n (%)	men	26/32,2
	female	64/67,8
Age (without the symptoms of «Long-covid», n — 90), ages, Me[LQ; UQ]	men	54 [45,5;61,0]
	female	59 [48,0;66,0]
Comorbid pathologies:	GD + BA, abs./%	24/13,5
	GD + BA + type 2 DM, abs./%	9/5,1
	GD + BA + COPD, abs./%	8/4,5
	I degree, abs./%	54/30,3
Obesity:	II degree, abs./%	26/14,6
	III degree, abs./%	10/5,6
	quantity, abs./%	40/22,5
Smoking:	seniority, ages, Me[LQ; UQ]	12 [7;22,5]
Have been immunized against COVID-19, abs./%		22/12,4
Therapies received by patients		
Beta-adrenoblockers, abs./%		61/34,3
Thiazides / thiazide-like/loop diuretics, abs./%		28/15,7
iACE, abs./%		26/14,6
ARBs, abs./%		52/29,2

Note. GD — hypertensive disease, BA — bronchial asthma, type 2 DM — type 2 diabetes mellitus, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, iACE — angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs — angiotensin receptor blockers

С целью проведения дальнейшего анализа особенностей фибротических процессов у пациентов с длительным постковидным синдромом, было принято решение найти точку отсечения для всех значений TIMP1 путем построения ROC кривой с категоризацией по наличию длительного постковидного синдрома (рис. 1).
Для TIMP1 для всех пациентов, перенесших НКВИ, была получена точка отсечения ≤410 пг/мл, но >135 пг/мл, с чувствительностью 78,3 %, специфичностью 73,7 % (AUC=0,786, p=0,001). В первой группе у 57 (64,8 %) пациентов TIMP1 был ≤410 пг/мл, но >135 пг/мл, во второй — у 18 (20,0 %) пациентов (p <0,001). Следовательно, при TIMP1 ≤410 пг/мл, но >135 пг/мл ОШ развития длительного постковидного синдрома увеличивается в 7,4 раза (ОШ=7,355, 95 % ДИ=3,555;15,382), ОР — в 3,2 раза (ОР=3,234, 95 % ДИ=2,093;5,154).



Рисунки 1. ROC-кривая для 135 <тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) ≤410 пг/мл у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, как интегрального показателя, отражающего состояние системы коллагенолиза

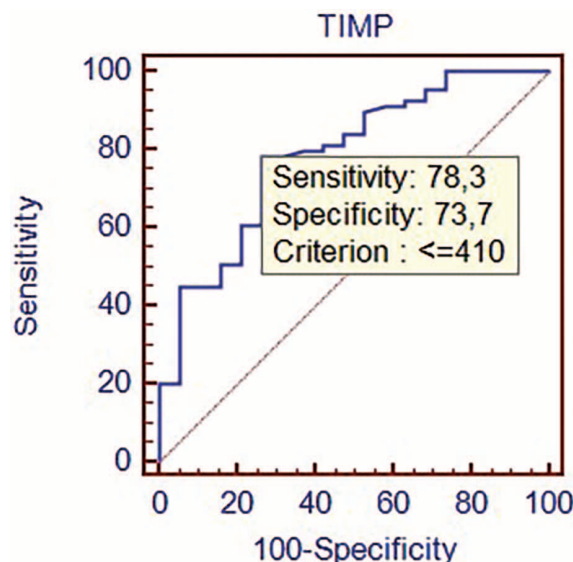


Figure 1. ROC curve for 135 < tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP1) ≤410 pg/mL in new coronavirus infection patients as an integral index reflecting the state of the collagenolysis system

С целью определения факторов риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом пациенты первой группы с длительным постковидным синдромом были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу вошли 57 пациентов с уровнем 135 < TIMP1 ≤410 пг/мл, во вторую подгруппу — 31 пациент с уровнем TIMP1 >410 пг/мл.

Клинико-анамнестическая характеристика подгрупп пациентов с длительным постковидным синдромом представлена в таблице 2.

Корреляционный анализ не показал наличие взаимосвязи между окружностью талии (ОТ) и индексом массы тела (ИМТ) с концентрацией TIMP1.

Особенности течения НКВИ и длительного постковидного синдрома по подгруппам пациентов представлены в таблице 3.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие средней обратной взаимосвязи развития «Long Covid» в любых вариантах: наличие слабости ($r = -0,315$, $p = 0,031$), общего недомогания ($r = -0,315$, $p = 0,022$), усталости, нарушения концентрации внимания и памяти ($r = -0,315$, $p = 0,045$), одышки ($r = -0,344$, $p = 0,021$), снижения качества жизни ($r = -0,364$, $p = 0,001$), с концентрацией TIMP1 ($r = -0,298$, $p = 0,005$); и сильной прямой взаимосвязи вакцинации от НКВИ с концентрацией TIMP1 ($r = 0,538$, $p = 0,038$).

Произведен расчет ОШ и ОР развития «Long Covid» в вариантах: наличие слабости, общего недомогания, усталости, одышки, снижения качества жизни при развитии коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза. Отмечается, что ОШ составило 5,3 (ОШ=5,334, 95 % ДИ=1,726; 17,216, $p = 0,035$), ОР — 2,9 (ОР=2,901, (95 % ДИ=1,379; 7,168 $p = 0,015$).

ОШ развития «Long Covid» в варианте нарушения концентрации внимания и памяти составляет 6,3 (ОШ=6,314, 95 % ДИ=1,562; 29,600 $p = 0,023$), ОР — 4,2 (ОР=4,170, 95 % ДИ=1,378; 16,960 $p = 0,025$). Вакцинация от НКВИ снижает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов, перенесших НКВИ, и соответственно длительного постковидного синдрома, на 92,5 % (ОШ=0,075, 95 % ДИ=0,021; 0,254 $p = 0,013$), ОР — на 82,8 % (ОР=0,172, 95 % ДИ=0,070; 0,391 $p = 0,005$).

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что в первой подгруппе пациентов регистрируется более низкая концентрация тромбоцитов ($p = 0,040$) в диапазоне нормальных значений, более высокий процент лимфоцитов ($p = 0,029$) и более высокая концентрация D-димера ($p = 0,048$). Для всех показателей (в общем анализе крови: лейкоциты; СОЭ; d биохимическом анализе крови: СРП, глюкоза плазмы натощак, HbA1c, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевиная кислота, калий, Натрий, Мочевина, NT-proBNP) между подгруппами не были получены статистически значимые взаимосвязи с уровнем TIMP1.

При проведении ЭхоКГ статистически значимые различия между подгруппами были получены только по показателю TAPSE, однако корреляции между этим параметром и уровнем TIMP1 получено не было.

Проведена оценка фильтрационной функции почек по подгруппам обследуемых. Уровень цистатина С статистически значимо был выше в первой подгруппе пациентов, чем во второй (в первой группе 0,84 [0,71;0,99], во второй подгруппе 0,72 [0,58;0,89], $p = 0,025$). Группы были не различимы по значению рСКФ по креатинину, рассчитанной по формуле СКД-EPI (по креатинину) (первая группа 77,0[66,3;85,9], вторая группа

Таблица 2. Общеклиническая характеристика по подгруппам обследуемых с длительным постковидным синдромом (n=88)

Показатель	Первая подгруппа (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Вторая подгруппа (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Пол, абс., м/ж, абс. /%	17 (29,8)/40 (70,2)	13 (41,9)/18 (58,1)	0,566/0,729
Возраст, лет Me[LQ; UQ]	57,11±12,92	55,10±12,56	0,485
Курение, абс. /%	9/15,8	8/25,8	0,516
ОТ, см, Me[LQ; UQ]	88 [70,0;105,0]	67 [67,0;95,0]	0,034
ИМТ> 30 кг/м², абс. /%	6/10,5	11/35,5	0,045
ИМТ, кг/м²	27,2±6,10	29,02±5,21	0,123
ГБ, абс. /%	26/45,6	8/25,8	0,305
Стенокардия, абс. /%	8/14,0	1/3,2	0,219
ОКС в анамнезе, абс. /%	5/8,8	0/0,0	0,497
ЧКВ/КШ в анамнезе, абс. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Стабильная ХСН, абс. /%	7/12,3	1/3,2	0,307
ФП, абс. /%	5/8,8	1/3,2	0,587
ЖНП, абс. /%	11/19,3	6/19,4	0,997
Инсульт/ТИА, абс. /%	2/3,5	0/0,0	0,729
СД 2-го типа, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
БА, абс. /%	9/15,8	0/0,0	0,075
ХОБЛ, абс. /%	2/3,5	0/0,0	0,776
ИАПФ/АРА/АРНИ, абс. /%	22/38,6	12/38,7	0,838
Антагонисты альдо-стерона, абс. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Бета-адреноблокаторы, абс. /%	17/29,8	5/16,1	0,388
Тиазидные/тиазидоподобные/петлевые диуретики, абс. /%	8/14,0	2/6,5	0,540
АК, абс. /%	11/19,3	7/22,6	0,931
Статины, абс. /%	11/19,3	5/16,1	0,938
Антиагреганты/анти-коагулянты, абс. /%	12/21,1	3/9,7	0,291
Сахароснижающие препараты, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,154
Ингаляционные ГК, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,154

Сокращения: TIMP — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), ОТ — окружность талии, ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЖНП — желудочковые нарушения ритма, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину, АРНИ — антагонисты рецепторов к ангиотензину II и неприлизина ингибиторы, АК — антагонисты кальция, ГК — глюкокортикоиды

85,0[72,3;92,8], p= 0,533), а также по рСКФ рассчитанной по формуле СКД-EPI (по цистатину С) (первая группа 71,0[56,5;88,75], вторая группа 78,0[67,0;88,0], p= 0,329). Проведенный корреляционный анализ позволил выявить прямую средней силы взаимосвязь между уровнем TIMP1 и концентрацией цистатина С в крови (r=0,297, p=0,025). Путем построения ROC кривой для

Table 2. General clinical characteristics by subgroups of patients with long-term post-COVID syndrome (n=88)

Indicator	First subgroup (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Second subgroup (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Sex, abs, m/w, abs. /%	17 (29,8)/40 (70,2)	13 (41,9)/18 (58,1)	0,566/0,729
Age, years Me[LQ; UQ]	57,11±12,92	55,10±12,56	0,485
Smoking, abs. /%	9/15,8	8/25,8	0,516
Body circumference, sm Me[LQ; UQ]	88 [70,0;105,0]	67 [67,0;95,0]	0,034
BMI > 30 kg/m², abs. /%	6/10,5	11/35,5	0,045
BMI, kg/m²	27,2±6,10	29,02±5,21	0,123
AH, abs. /%	26/45,6	8/25,8	0,305
Angina pectoris, abs. /%	8/14,0	1/3,2	0,219
ACS history, abs. /%	5/8,8	0/0,0	0,497
PCI/CB history, abs. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Stable CHF, abs. /%	7/12,3	1/3,2	0,307
FP, abs. /%	5/8,8	1/3,2	0,587
VRD, abs. /%	11/19,3	6/19,4	0,997
Stroke/TIA, abs. /%	2/3,5	0/0,0	0,729
type 2 DM, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
BA, abs. /%	9/15,8	0/0,0	0,075
COPD, abs. /%	2/3,5	0/0,0	0,776
iACE/ARA/ARNI, abs. /%	22/38,6	12/38,7	0,838
Aldosterone antagonists, abs. /%	3/5,3	0/0,0	0,494
Beta-adrenoblockers, abs. /%	17/29,8	5/16,1	0,388
Thiazides / thiazide-like/loop diuretics, abs. /%	8/14,0	2/6,5	0,540
AC, abs. /%	11/19,3	7/22,6	0,931
Statins, abs. /%	11/19,3	5/16,1	0,938
Antiagregants/anti-coagulants, abs. /%	12/21,1	3/9,7	0,291
Sugar-reducing medications, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,154
Inhalation HCs, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,154

Abbreviations: TIMP — Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases, BMI — body mass index, AH — arterial hypertension, ACS — acute coronary syndrome, PCI — percutaneous coronary intervention, CB — coronary bypass, CHF — chronic heart failure, FP — atrial fibrillation, VRD — ventricular rhythm disturbances, TIA — transient ischemic attack, DM — diabetes, BA — bronchial asthma, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, iACE — angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARA — angiotensin receptor antagonists, ARNI — angiotensin II receptor antagonists and neprilysin inhibitors, AC — calcium antagonists, HCs — glucocorticoids

всех значений концентрации цистатина С была получена точка отсечения ≥0,736 мг/л, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 52,6 % и специфичностью 71,0 % (AUC=0,633, p=0,034) (рис. 2).

Таблица 3. Варианты течения НКВИ и длительного постковидного синдрома по подгруппам обследуемых (n = 88)

Показатель	Первая подгруппа (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Вторая подгруппа (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
НКВИ без госпитализации, абс. /%	33/57,9	12/38,7	0,422
НКВИ+пневмония, абс. /%	32/56,1	5/16,1	0,776
НКВИ+пневмония+госпитализация, абс. /%	24/42,1	19/61,3	0,424
НКВИ+пневмония+ПИТ, абс. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
НКВИ+другие госпитальные осложнения, абс. /%	1/1,7	0/0,0	0,749
Вакцинация от НКВИ, абс. /%	6/10,5	19/61,3	<0,001
«Long Covid» (слабость), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (общее недомогание), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (усталость), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (нарушение концентрации внимания и памяти), абс. /%	23/40,4	3/9,7	0,038
«Long Covid» (одышка), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,003
«Long Covid» (снижение качества жизни), абс. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
Фиброз легких по КТ, % Me[LQ; UQ]	41,0 [10,0;64,0]	19,0 [10,0,0;30,0]	0,076

Сокращения: TIMP — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ПИТ — палата интенсивной терапии, КТ — компьютерная томография

Table 3. Variants of the course of Covid-19 and long-term post-COVID syndrome by subgroups of patients (n = 88)

Indicator	First subgroup (135<TIMP1 ≤ 410 пг/мл, n = 57)	Second subgroup (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Covid-19 without hospitalization, abs. /%	33/57,9	12/38,7	0,422
Covid-19 + pneumonia, abs. /%	32/56,1	5/16,1	0,776
Covid-19 + pneumonia + hospitalization, abs. /%	24/42,1	19/61,3	0,424
Covid-19 + pneumonia+PIT, abs. /%	6/10,5	0/0,0	0,184
Covid-19 + other hospital complications, abs. /%	1/1,7	0/0,0	0,749
Vaccination from Covid-19, abs. /%	6/10,5	19/61,3	<0,001
«Long Covid» (weakness), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (general malaise), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (fatigue), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
«Long Covid» (impaired concentration and memory), abs. /%	23/40,4	3/9,7	0,038
«Long Covid» (dyspnea), abs. /% abs	32/56,1	6/19,4	0,003
«Long Covid» (reduced quality of life), abs. /%	32/56,1	6/19,4	0,047
Pulmonary fibrosis by CT, % Me[LQ; UQ]	41,0 [10,0;64,0]	19,0 [10,0,0;30,0]	0,076

Abbreviations: TIMP — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), Covid-19 — new coronavirus infection, PIT — intensive care room, CT- computed tomography



Рисунок 2. ROC-кривая для цистатина С>0,736 мг/л у пациентов с длительным постковидным синдромом, как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

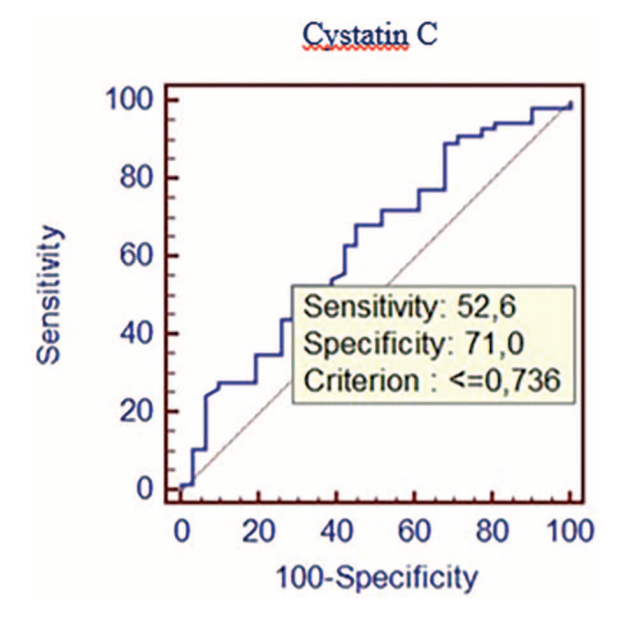


Figure 2. ROC curve for cystatin C>0.736 mg/l in patients with long-term post-COVID syndrome as a risk factor of the development of a collagenolytic pattern against the background of predominant fibrosis processes

Цистатин С $\geq 0,74$ мг/л увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,2 раза (ОШ=3,245, 95 % ДИ=2,317; 7,343, $p=0,019$), ОР — в 2,0 раза (ОР=2,045, 95 % ДИ=1,501; 13,412, $p=0,03$).

Анализ показателей объемной сфигмоплетизмографии продемонстрировал более высокую PWVcf ($p=0,044$) и индекс CAVI1 ($p=0,037$) у пациентов в первой подгруппе (13,40[10,35;15,7]), по сравнению со второй (12,3[10,23;13,7]).

Корреляционный анализ продемонстрировал обратную среднюю взаимосвязь между уровнем

TIMP1 и PWVcf ($r=-0,355$, $p=0,027$). Путем построения ROC кривой для всех значений PWVcf была получена точка отсечения $\geq 11,6$ м/с, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 46,9 % и специфичностью 85,2 % (AUC=0,640, $p=0,027$) (рис. 3).

Также выявлена обратная средняя взаимосвязь между индексом CAVI1 и уровнем TIMP1 ($r=-0,360$, $p=0,03$). Путем построения ROC кривой для всех значений индекса CAVI1 была получена точка отсечения $\geq 7,1$, что позволяет рассматривать данный показатель

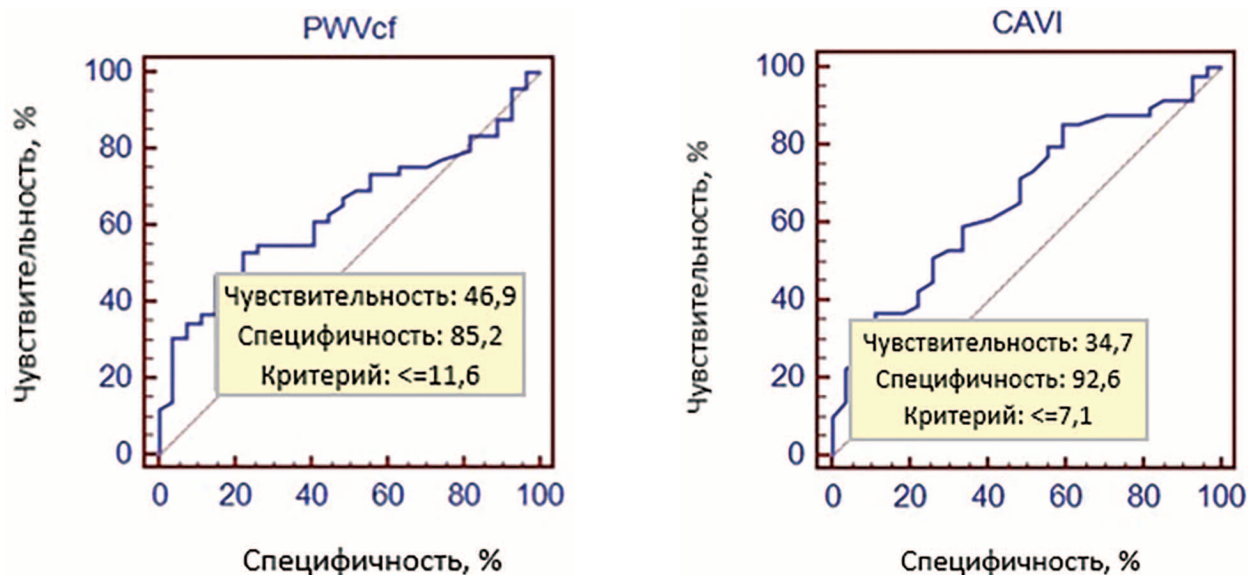


Рисунок 3. ROC-кривые для скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf) $\geq 11,6$ м/с и среднего сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (CAVI1) $\geq 7,1$ у пациентов с длительным постковидным синдромом, как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

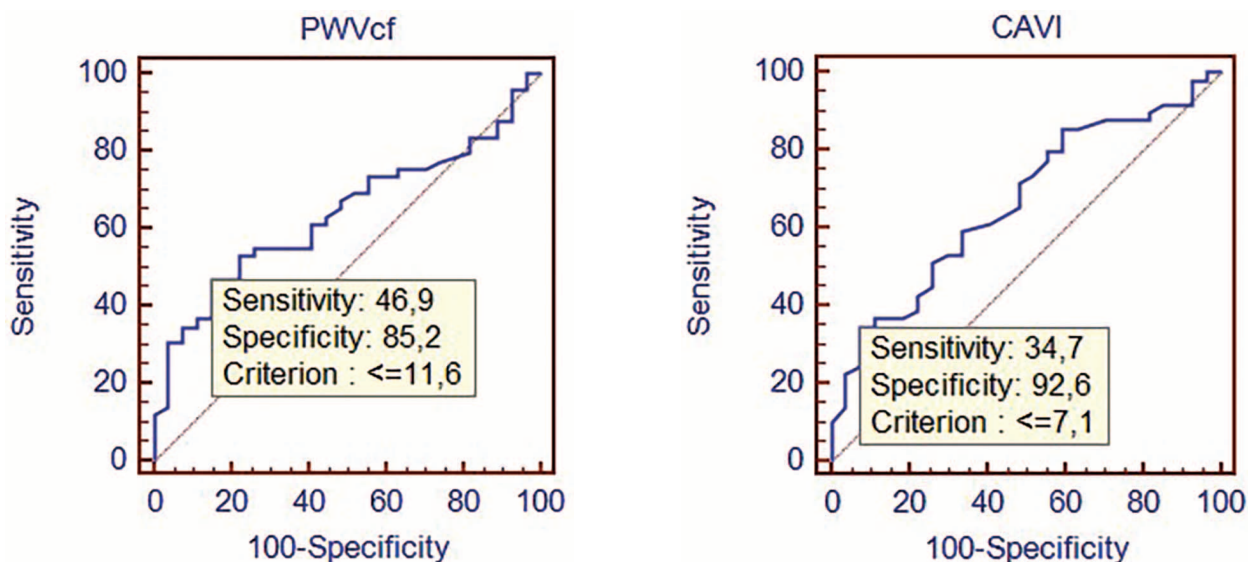


Figure 3. ROC curves for pulse wave velocity (PWVcf) ≥ 11.6 m/s and cardio-ankle vascular index (CAVI1) ≥ 7.1 in patients with long-term post-COVID syndrome as risk factors of the development of a collagenolytic pattern against the background of predominant fibrosis processes

как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 34,7 % и специфичностью 92,6 % (AUC=0,667, p=0,009) (рис. 3).

PWVcf $\geq 11,6$ м/с увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,5 раза (ОШ=3,543, 95 % ДИ=2,589; 11,203 p=0,04), ОР — в 2,4 раза (ОР=2,411, 95 % ДИ=1,827; 9,673 p=0,001). Индекс САVI $\geq 7,1$ увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,0 раза (ОШ=3,002, 95 % ДИ=2,267; 8,406 p=0,02), ОР — в 2,1 раза (ОР=2,146, 95 % ДИ=1,622; 10,157 p=0,04).

Произведен анализ показателей феррокинетики, биомаркеров апоптоза и воспаления у пациентов с длительным постковидным синдромом в таблице 4.

Методом корреляционного анализа выявлена обратная средней силы взаимосвязь между уровнем TIMP1 и концентрацией ферритина (r=-0,280, p=0,01). Путем построения ROC кривой для всех значений ферритина была получена точка отсечения >77,76 нг/мл, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 33,3 % и специфичностью 99,0 % (AUC=0,707, p=0,002) (рис. 4).

Также выявлена обратная средней силы взаимосвязь между альфа-ФНО и уровнем TIMP1 (r=-0,325, p=0,008). Путем построения ROC кривой для всех значений альфа-ФНО была получена точка отсечения $\geq 0,374$ пг/мл, что позволяет рассматривать данный показатель как фактор риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом с чувствительностью 93,0 % и специфичностью 38,7 % (AUC=0,652, p=0,005) (рис. 4).

Ферритин $\geq 77,76$ нг/мл увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 1,9 раза (ОШ=1,904, 95 % ДИ=1,438; 8,659 p=0,015), ОР — в 1,5 раза (ОР=1,504, 95 % ДИ=1,256; 7,238 p=0,023). Альфа-ФНО >0,374 пг/мл увеличивает ОШ развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом в 3,5 раза (ОШ=3,518, 95 % ДИ=1,922; 5,361 p=0,038), ОР — в 2,3 раза (ОР=2,344, 95 % ДИ=1,482; 11,006 p=0,02).

Наши данные о формировании коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у пациентов с длительным постковидным синдромом согласуются с результатами исследования Zingaropoli M.A., et al. (2023), в котором было показано, что у пациентов с COVID19-пневмонией через 3 месяца после выписки происходит снижение уровней TIMP-1 в плазме (p <0,0001), в то время как

Таблица 4. Показатели феррокинетики и биомаркеров по группам обследуемых с длительным постковидным синдромом (n=88)

Показатель Me[LQ; UQ]	Первая подгруппа (135<TIMP1 $\leq$ 410 пг/мл, n = 57)	Вторая подгруппа (TIMP1> 410 пг/мл, n = 31)	P
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,0[13,8;20,1]	19,0[13,42;24,47]	0,884
ОЖСС, мкмоль/л	58,0[47,47;71,97]	52,0[44,72;58,57]	0,033
Ферритин, нг/мл	416,0[66,0;675,0]	240,0[75,0;347,0]	0,005
КНТЖ, %,	30,8[19,2;56,1]	36,8[21,4;59,6]	<0,001
Трансферрин, мг/мл	3,04[2,06;4,26]	3,08[1,99;3,30]	0,726
Альфа-ФНО, пг/мл	4,9 [0,00;6,35]	0,16 [0,00;1,00]	0,002
Интерлейкин-6, пг/мл	2,04[1,18;3,83]	2,00[0,76;4,06]	0,826

Сокращения: TIMP1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases), ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферина железом, альфа-ФНО — фактор некроза опухоли альфа.

Table 4. Ferrokinetics and biomarker indicators for groups of patients with long-term post-COVID syndrome (n=88)

Indicator Me[LQ; UQ]	First subgroup (135<TIMP1 $\leq$ 410 pg/mL, n = 57)	Second subgroup (TIMP1> 410 pg/mL, n = 31)	P
Serum iron, μ mol/L	19,0[13,8;20,1]	19,0[13,42;24,47]	0,884
OJSS, μ mol/L	58,0[47,47;71,97]	52,0[44,72;58,57]	0,033
Ferritin, ng/mL	416,0[66,0;675,0]	240,0[75,0;347,0]	0,005
CNTJ, %	30,8[19,2;56,1]	36,8[21,4;59,6]	<0,001
Transferrin, mg/mL	3,04[2,06;4,26]	3,08[1,99;3,30]	0,726
Alpha-FNO, pg/mL	4,9 [0,00;6,35]	0,16 [0,00;1,00]	0,002
Interleukin-6, pg/mL	2,04[1,18;3,83]	2,00[0,76;4,06]	0,826

Abbreviations: TIMP1 — Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases 1, OJSS — total iron-binding capacity of serum, CNTJ — iron saturation factor of transferrin, Alpha-FNO — tumor necrosis factor alpha

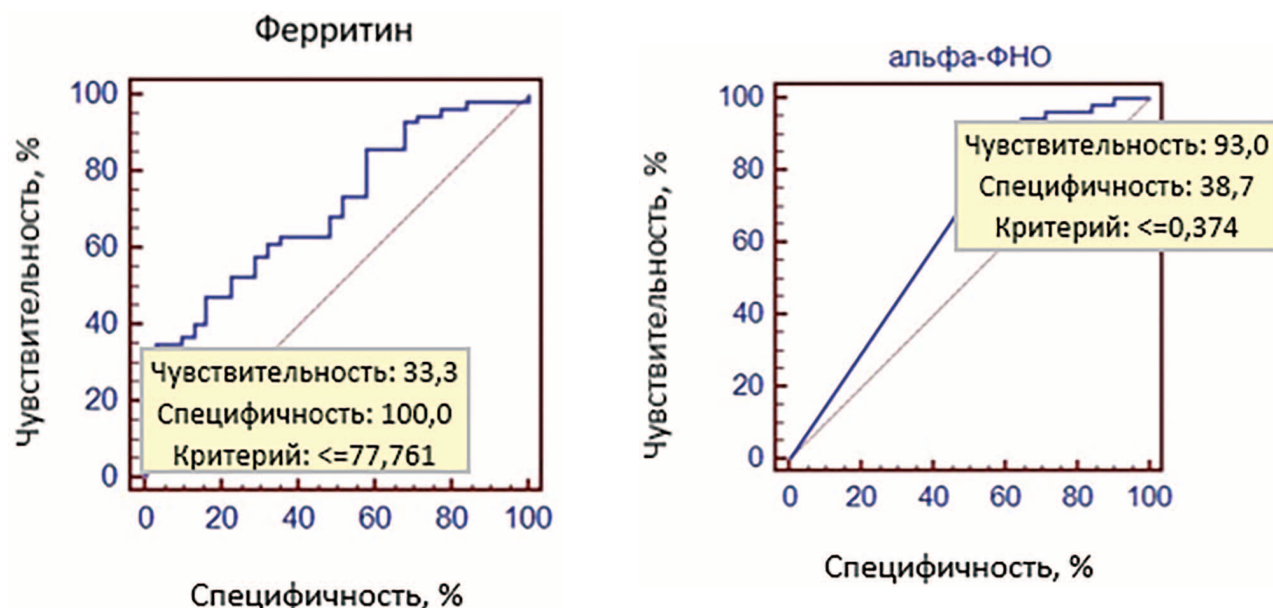


Рисунок 4. ROC-кривые для ферритина $\geq 77,76$ нг/мл и фактора некроза опухоли альфа (альфа-ФНО) $> 0,374$ нг/мл у пациентов с длительным постковидным синдромом, как факторы риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов фиброза

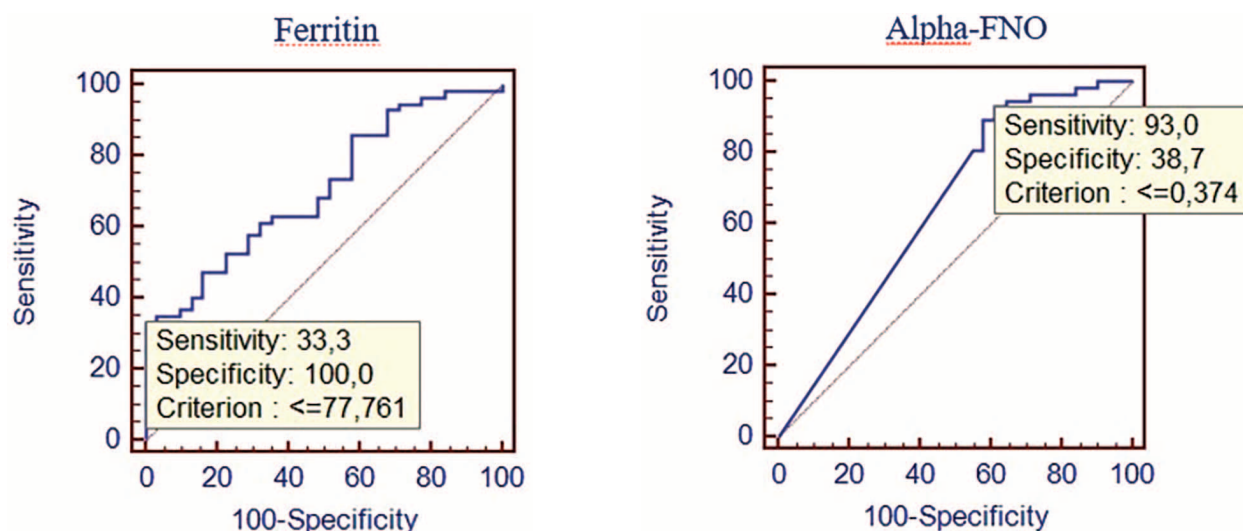


Figure 4. ROC curves for ferritin > 77.76 ng/ml and tumor necrosis factor alpha (alpha -FNO) > 0.374 pg/ml in patients with prolonged post-COVID syndrome as risk factors of collagenolytic pattern development against the background of predominant fibrosis processes

наблюдается увеличение уровней MMP-9 в плазме ($p=0,0088$) [6]. Более того, авторы нашли положительную корреляцию между уровнями TIMP-1 в плазме и оценкой КТ грудной клетки ($\rho = 0,2302$, $p = 0,0160$), что подчеркивает его потенциальное использование в качестве биомаркера фиброзной нагрузки. Исследователи делают вывод, что увеличение уровня MMP-9 и снижение уровня TIMP-1 в плазме свидетельствует о том, что воспаление и фиброз через 3 месяца после НКВИ все еще продолжаются.

Доказательством продолжающегося воспаления в нашем исследовании у пациентов с длительным COVID и особым состоянием системы коллагенолиза яви-

лось определение факторного значения альфа-ФНО. Schultheiß С. с соавт. (2022), обнаружив у 67,8% среди 333 пациентов длительный COVID через 8 месяцев после НКВИ, определили ряд воспалительных маркеров и сделали вывод, что «Long Covid» связан не с ауто-антителами, а с повышенными уровнями IL-1 β , IL-6 и альфа-ФНО в плазме крови [10]. Авторы предполагают индуцирование этих цитокинов в провоспалительных макрофагах легких COVID-19, создавая самоподдерживающуюся обратную связь.

В другом исследовании были получены данные, которые не согласуются с нашими результатами о наличии коллагенолитического паттерна на фоне

преобладающих процессов фиброза у пациентов с длительным постковидным синдромом [11]. По сравнению со здоровыми лицами было выявлено значительное снижение MMP-10 и TIMP-1 в обеих группах пациентов с остеоартритом коленного сустава и через 9 месяцев после COVID-19. Мы предполагаем, что снижение MMP, а не их увеличение, связано с патогенетической иммуносупрессивной терапией остеоартрита.

В нашей работе цистатин С явился фактором риска трансформации системы коллагенолиза, которая отражает сохраняющееся воспаление при длительном постковидном синдроме. Эти данные согласуются с результатами исследования Medori M.C. et al. (2023), в котором проводилось протеомное профилирование сыворотки с помощью масс-спектрометрии у пациентов с «Long Covid» [12]. Многомерный анализ ROC выявил панель биомаркеров, состоящую из 11 белков, в которой также был представлен цистатин С. Авторы делают вывод, что найденные биомаркеры связаны с воспалительными процессами, подтверждая литературные доказательства того, что у пациентов с длительным COVID развивается воспалительное состояние, которое субклинически повреждает многие ткани, в том числе клубочки почек. Целесообразны уточнения, учитывая, что использование цистатина С в качестве биомаркера для расчета СКФ ограничено наличием хронического воспаления (согласно отечественным и рекомендациям KDIGO 2024).

В нашем исследовании факторами риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования, связанного с продолжающимися воспалительными процессами, у пациентов с длительным постковидным синдромом стали показатели артериальной жесткости: PWVcf и CAVI. Известно, что сосудистая физиология остается нарушенной, по крайней мере, через 12 месяцев после заражения SARS-CoV-2, даже у здоровых взрослых [13, 14]. В одном из последних наблюдательных исследований были подтверждены доказательства положительной линейной корреляции между уровнем С-реактивного белка и повышенной артериальной жесткостью [15].

Результаты показывают, что Long COVID-19 связан с рядом устойчивых гематологических изменений, включая изменения в эритроцитах, анемию, лимфопению и повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как ферритин, D-димер и IL-6 [16, 17]. Эти изменения могут способствовать лучшему пониманию патофизиологии Long COVID-19 и связанных с ним симптомов [18]. В нашем исследовании повышение уровня ферритина, наблюдаемое у пациентов с длительным COVID-19, взаимосвязано со снижением TIMP1 в диапазоне повышенных значений, что отражает поддержание воспалительных процессов на более высоком уровне, и потенциально может сыграть роль в стойкости и прогрессии «Long COVID-19».

Таким образом, установлено, что факторами риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у пациентов с длительным постковидным синдромом

стали увеличение цистатина С, PWVcf, индекса CAVI, ферритин и альфа-ФНО.

Выводы

У пациентов, перенесших НКВИ, с длительным постковидным синдромом состояние системы коллагенолиза характеризуется развитием коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования в сравнении с бессимптомными пациентами, перенесшими НКВИ 12 недель назад и более, который может быть рассмотрен как патогенетический механизм формирования «Long Covid». При наличии такой трансформации системы коллагенолиза у пациентов, перенесших НКВИ, ОШ развития длительного постковидного синдрома увеличивается в 7,4 раза, ОР — в 3,2 раза в любых вариантах течения. Факторами риска развития коллагенолитического паттерна на фоне преобладающих процессов коллагенообразования у пациентов с длительным постковидным синдромом стали увеличение цистатина С $>0,736$ мг/л, PWVcf $\geq 11,6$ м/с, индекса CAVI $\geq 7,1$, ферритина $>77,76$ нг/мл и альфа-ФНО $>0,374$.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Масалкина О.В.: проведение исследования, подготовка, создание и презентация рукописи, в частности написание первоначального проекта

Полянская Е.А.: проверка общей воспроизводимости результатов критический обзор и редактирование.

Козиолова Н.А.: концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство;

Чернявина А.И.: методология, валидация, исследование, создание черновика;

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Masalkina O.V.: Conducting research, preparing, creating and presenting the manuscript, particularly writing the initial draft.

Polyanskaya E.A.: checking the overall reproducibility of the results critical review and editing.

Koziołova N.A.: conceptualization, formal Analysis, writing—review and editing, supervision;

Chernyavina A.I.: methodology, validation, investigation, writing—original draft

Список литературы/ References:

- da Silva R, Vallinoto ACR, Dos Santos EJM. The Silent Syndrome of Long COVID and Gaps in Scientific Knowledge. A Narrative Review. *Viruses*. 2024; 16(8): 1256. DOI: 10.3390/v16081256.
- Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024 Jan 19; 383(6680): eadg7942. doi: 10.1126/science.adg7942.
- Цыганкова А.Э., Герасимов А.Н., Малов В.А. и др. Эпидемиология, течение и прогностические признаки длительной COVID-инфекции (лонг-ковида): научный обзор.

- Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024; 29(1): 64-73. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID610995>.
- Tsygankova A.E., Gerasimov A.N., Malov V.A. et al. Epidemiology, course and predictors of long-term COVID infection (long-COVID): A review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024; 29 (1): 64-73. [in Russian]. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID610995>.
4. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53(10): 737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
 5. Kempuraj D, Tsiloni I, Aenle KK et al. Long COVID elevated MMP-9 and release from microglia by SARS-CoV-2 Spike protein. *Transl Neurosci*. 2024; 15 (1):20220352. DOI: 10.1515/tnsci-2022-0352.
 6. Zingaropoli MA, Latronico T, Pasculli P et al. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (TIMP-1) and Pulmonary Involvement in COVID-19 Pneumonia. *Biomolecules*. 2023; 13 (7): 1040. DOI: 10.3390/biom13071040.
 7. World Health Organization ICD-10 Version 2019. [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U09.9>. (date of the application: 27 June 2023)
 8. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10-82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology* 2021;25(5):10-82. [in Russian]. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
 9. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. «Статистические методы в медицине». 2021; 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6
Mamaev A.N., Kudlay D.A. «Statistical methods in medicine». 2021; 136 p.
 10. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med*. 2022; 3(6): 100663. DOI: 10.1016/j.xcrn.2022.100663.
 11. Тухаров Ю., Креницкая Д., Халенова Т. и др. Уровни ММП и ТИМП-1 в плазме у пациентов с остеоартритом после выздоровления от COVID-19. Последние клинические испытания. 2023; 18(2): 123-128.
DOI: 10.2174/1574887118666230131141608.
Tuharov Y., Krenytska D., Halenova T. et al. Plasma Levels of MMPs and TIMP-1 in Patients with Osteoarthritis After Recovery from COVID-19. *Rev Recent Clin Trials*. 2023; 18(2): 123-128. DOI: 10.2174/1574887118666230131141608.
 12. Medori MC, Dhuli K, Tezzele S et al. Serum proteomic profiling reveals potential inflammatory biomarkers in long-COVID patients: a comparative analysis with healthy controls. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27 (6 Suppl): 1-12. DOI: 10.26355/eurrev_202312_34684.
 13. Zota IM, Stătescu C, Sascău RA et al. Acute and Long-Term Consequences of COVID-19 on Arterial Stiffness-A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022; 12(6): 781. DOI: 10.3390/life12060781.
 14. Podrug M, Koren P, Dražić Maras E et al. Long-Term Adverse Effects of Mild COVID-19 Disease on Arterial Stiffness, and Systemic and Central Hemodynamics: A Pre-Post Study. *J Clin Med*. 2023; 12(6): 2123. DOI: 10.3390/jcm12062123.
 15. Li J, Ye P, Peng X, Xiang G. The roles of lipids and inflammation in the association between the triglyceride-glucose index and arterial stiffness: evidence from two large population-based surveys. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1): 190. DOI: 10.1186/s12944-024-02183-0.
 16. Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. *Front Physiol*. 2023; 14: 1203472. DOI: 10.3389/fphys.2023.1203472.
 17. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2(2): 6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
Shatohin YuV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021; 2(2): 6-15. [In Russian]. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
 18. Yamamoto Y, Otsuka Y, Tokumasu K et al. Utility of Serum Ferritin for Predicting Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Patients with Long COVID. *J Clin Med*. 2023; 12(14): 4737. DOI: 10.3390/jcm12144737.

Информация об авторах

Масалкина Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: omasalkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3364-0591>

Чернявина Анна Ивановна — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: anna_chernyavina@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Козиолова Наталья Андреевна — д.м.н., зав. каф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: nakoziolova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Полянская Елена Александровна — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: eaopolyanskaya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3694-3647>

Author information

Olga V. Masalkina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics No. 2 of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: omasalkina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3364-0591>

Anna I. Chernyavina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics No. 2 of the Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: anna_chernyavina@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

Natalya A. Koziołova — MD, Head of the dep., professor of the department of propaedeutics of internal diseases № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: nakoziolova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Elena A. Polyanskaya — MD, PhD, associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases № 2 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, e-mail: eaopolyanskaya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3694-3647>

— Автор, ответственный за переписку / Corresponding author