

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.36-004:576.5
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18086>
ISSN – 2073-8137

ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Т. Р. Дудов, П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS AND MATRIX METALLOPROTEINASES: CLINICAL RELATIONSHIPS

Dudov T. R., Koroy P. V., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

В исследовании проводилось изучение взаимосвязи матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) с особенностями течения цирроза печени (ЦП). Обследовано 159 больных (53 женщины, 106 мужчин) в возрасте от 26 до 64 лет. Контрольную группу составили 72 практически здоровых человека. Определяли содержание в крови ТИМП-1, ММП-1, ММП-9, рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. При ЦП наблюдалось увеличение концентрации ММП-1 и ТИМП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение величин ММП-9, ТИМП-1/ММП-1. Прогностически неблагоприятные варианты заболевания (классы В/С по Child-Pugh, значения шкалы MELD ≥ 9 баллов, суб- и декомпенсированная портальная гипертензия, наличие асцита или печеночной энцефалопатии) характеризовались более высоким содержанием ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови и более низкими значениями ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. У больных ЦП с предшествующим кровотечением из вен пищевода регистрировались более высокая концентрация ММП-1 в крови и более низкие величины ТИМП-1/ММП-1. Рост сыровороточных уровней матриксных металлопротеиназ, сопряженный с проявлениями портальной гипертензии, свидетельствует об их роли в формировании осложнений заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, осложнения, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

The paper presents the results of study is to study the relationship of the matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) with the features of the course of liver cirrhosis (LC). 159 patients with LC (53 women, 106 men) aged from 26 to 64 years were examined. The control group consisted of 72 practically healthy people. The blood content of TIMP-1, MMP-1 and MMP-9 was determined; the ratio of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 was calculated. There was an increase in the concentration of MMP-1 and TIMP-1 in the blood, the ratio of TIMP-1/MMP-9 and a decrease in the values of MMP-9, TIMP-1/MMP-1 in LC. Prognostically unfavorable variants of the disease (Child-Pugh B/C classes, values of MELD scale ≥ 9 points, sub- and decompensated portal hypertension, the presence of ascites or hepatic encephalopathy) were characterized by a higher content of TIMP-1, MMP-1, MMP-9 in the blood and lower values of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9. In patients with LC with previous bleeding from the esophageal varices, a higher concentration of MMP-1 in the blood and lower values of TIMP-1/MMP-1 were recorded. Thus, the increase in serum levels of matrix metalloproteinases associated with the manifestations of portal hypertension indicates their role in the formation of complications of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, complications, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases

Для цитирования: Дудов Т. Р., Корой П. В., Ягода А. В. ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023; 18(4):363-367. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18086>

For citation: Dudov T. R., Koroy P. V., Yagoda A. V. COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS AND MATRIX METALLOPROTEINASES: CLINICAL RELATIONSHIPS. *Medical News of North Caucasus*. 2023; 18(4):363-367. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18086> (In Russ.)

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза
АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ВКМ – внеклеточный матрикс
ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза

ММП – матриксная металлопротеиназа
МНО – международное нормализованное отношение
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназ
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза

Цирроз печени (ЦП) является финальной стадией хронических заболеваний печени, характеризуется необратимым замещением паренхимы фиброзной тканью и развитием

функциональной недостаточности органа [1, 2]. Циррозом болеют около 160 миллионов человек в мире, а заболеваемость достигает 20–40 случаев на 100 тыс. населения. В большинстве стран Ев-

ропы, США, Японии основными причинами болезни являются вирусная гепатотропная инфекция, злоупотребление алкоголем, неалкогольный стеатогепатит [2].

Цирроз печени входит в число 10 основных причин смерти (2–4 % смертей в мире), около 0,8–1,2 миллиона больных ежегодно умирают от его осложнений [2–4]. Согласно современным представлениям, течение ЦП включает бессимптомную компенсированную стадию с продолжительностью жизни более 12 лет и декомпенсированную стадию, характеризующуюся развитием осложнений и снижением выживаемости до 2–4 лет [5].

В основе прогрессирования цирроза печени лежит дисбаланс между увеличением синтеза внеклеточного матрикса (ВКМ) звездчатыми клетками и нарушением деградации соединительнотканых белков матриксными металлопротеиназами (ММП), в результате чего происходит избыточное накопление матрикса, носящее необратимый характер [1, 6]. Кроме того, активированные звездчатые клетки усиливают экспрессию тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), подавляющих активность ММП, что усугубляет фиброз печени [1, 7].

ММП-1 и ММП-9 – кальцийзависимые цинксодержащие эндопептидазы, отвечающие за деградацию интестинального коллагена (I и III типов) и коллагена базальной мембраны (IV типа) соответственно. Помимо этого, они, расщепляя регуляторные молекулы (ингибиторы протеаз, цитокины, хемокины, адгезины), влияют на иммунные реакции, воспаление, ангиогенез и канцерогенез [1, 6]. Участвуя в ремоделировании сосудов, ММП и ТИМП могут усугублять течение портальной гипертензии и способствовать развитию осложнений ЦП.

Так, у больных первичным склерозирующим холангитом повышенное содержание ММП-7 в крови было связано с появлением асцита, печеночной энцефалопатии, расширенных вен пищевода, стриктур желчевыводящих путей [8], а при неалкогольной жировой болезни печени оно влияло на развитие хронической болезни почек, негативно коррелируя со скоростью клубочковой фильтрации [9]. Формирование портальной гипертензии на фоне билиарной атрезии ассоциировалось с увеличенными уровнями ТИМП-1 в печени и крови [10].

Предполагается, что циркулирующие ММП и ТИМП могут быть маркерами активного цирроза печени. Однако до настоящего времени их взаимосвязь с особенностями течения и развитием осложнений ЦП прицельно не изучалась. Поэтому целью исследования явилось изучение содержания некоторых ММП и ТИМП при различных клинических вариантах цирроза печени.

Материал и методы. В исследование включено 159 пациентов с ЦП (53 женщины, 106 мужчин) в возрасте от 26 до 64 лет (средний возраст – 51 (45; 57) год). Критерии включения: больные вирусным или алкогольным ЦП; возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: цирроз печени иной этиологии, острые или хронические в стадии обострения соматические заболевания, психические заболевания, наркотическая зависимость, беременность и лактация, злокачественные новообразования. Контрольную группу составили 72 практически здоровых человека.

Вирусный цирроз печени выявлен у 89 обследованных (В – у 10, С – у 68, D – у 11), алкогольный ЦП обнаружен в 70 случаях (в 13 случаях сочетался

с острым алкогольным гепатитом). Класс А по Child-Pugh наблюдался у 50 больных ЦП, класс В – у 67, класс С – у 42. Средние значения шкалы Child-Pugh составили 8 (6; 10) баллов. Компенсированная портальная гипертензия диагностирована у 52 пациентов, суб- и декомпенсированная – в 58 и 49 случаях соответственно. Асцит выявлен у 92 больных, гиперспленизм – у 124, печеночная энцефалопатия – у 83. Варикозное расширение вен пищевода обнаружено в 120 случаях, у 19 больных из этой группы в анамнезе отмечено пищеводное кровотечение.

Показатели АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка, СОЭ, альбумина, МНО в исследуемой когорте больных составили 36,5 (23,1; 72,4) ед/л; 51,9 (30,1; 90,4) ед/л; 83,9 (46,15; 176,3) ед/л; 295,0 (233,0; 417,55) ед/л; 27,9 (16,4; 44,4) мкмоль/л; 11,6 (6,1; 25,8) мкмоль/л; 4,19 (0; 14,75) мг/л, 15 (8; 30) мм/час; 35,9 (30,3; 39,6) г/л; 1,32 (1,19; 1,5) соответственно.

Больные и здоровые подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом университета.

Содержание в крови ТИМП-1 (Aviscera Bioscience, США), ММП-1 (RayBiotech, США), ММП-9 (Bender MedSystems GmbH, Австрия) определяли методом иммуноферментного анализа. Рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9.

Результаты были статистически обработаны (IBM SPSS Statistics 24). Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)). Для выявления различий использовали критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, множественных сравнений Дана. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. У больных циррозом печени независимо от пола и возраста наблюдалось увеличение содержания ТИМП-1 и ММП-1 в крови, коэффициента ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ММП-9 и соотношения ТИМП-1/ММП-1.

Вышеуказанные изменения отмечались при любой этиологии цирроза. Однако в случаях алкогольного цирроза печени регистрировались более высокая сывороточная концентрация обеих металлопротеиназ и более низкие величины коэффициентов. Развитие острого алкогольного гепатита на фоне алкогольного ЦП приводило к росту уровней ММП-9 в крови и снижению соотношения ТИМП-1/ММП-9.

Вирусный цирроз печени в целом характеризовался увеличенными значениями ММП-1, ТИМП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и уменьшенными показателями ММП-9, однако у пациентов с HDV-инфекцией содержание ММП-1 в крови было нормальным.

Изучаемые показатели не были сопряжены с активностью ЦП, тогда как при холестазах увеличивались уровни ТИМП-1 в крови. В случаях мезенхимально-воспалительного синдрома выявлялись повышенные значения металлопротеиназ, их ингибитора и сниженные величины обоих коэффициентов.

Независимо от класса Child-Pugh у пациентов с ЦП определялось повышение концентрации ММП-1, ТИМП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ТИМП-1/ММП-1. В группе больных с классом В или С содержание ММП-1 и ТИМП-1 в крови было выше, а соотношение ТИМП-1/ММП-1 ниже, чем у лиц с классом А. У пациентов с показателями шкалы Child-Pugh более 9 баллов плазменные уровни ММП-9 были выше, чем при компенсированном варианте болезни (табл. 1).

Таблица 1

Взаимосвязь содержания ММП и ТИМП в крови пациентов с классом ЦП по Child-Pugh (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группы обследованных			
	Здоровые, n=72	Больные ЦП, n=159		
		класс А, n=50	класс В, n=67	класс С, n=42
ТИМП-1 (нг/мл)	387,5 [284,5; 482,0]	552,0 [472,0; 650,0] *	624,0 [572,0; 710,0] */**	653,0 [570,0; 846,0] */**
ММП-1 (нг/мл)	4,95 [2,64; 14,25]	12,85 [7,2; 22,0] *	29,15 [11,4; 42,5] */**	34,9 [21,85; 76,0] */**
ММП-9 (нг/мл)	320,0 [200,0; 362,0]	111,5 [75,9; 237,0]	126,0 [74,4; 297,0] *	191,5 [131,0; 376,0] **
ТИМП-1/ММП-1 (y.e.)	67,90 [24,10; 139,85]	41,35 [25,5; 88,7] *	23,6 [14,1; 50,2] */**	19,8 [11,1; 29,9] */**
ТИМП-1/ММП-9 (y.e.)	1,40 [0,95; 2,05]	4,73 [2,9; 7,5] *	5,0 [2,2; 8,7] *	3,8 [2,3; 5,6] *

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с контролем; ** – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с классом А (критерий Краскела – Уоллиса, критерий Дана).

При любых значениях шкалы MELD выявлялись увеличенные величины ММП-1, ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-9 и сниженные показатели ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1. В группе пациентов со значениями шкалы MELD ≥ 9 баллов регистрировалось более высокое содержание ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови и более низкое соотношение ТИМП-1/ММП-9.

Показатели ТИМП-1, ММП-1 и ММП-9 прямо коррелировали с величинами шкал Child-Pugh и MELD, общего билирубина, протромбинового времени, МНО, общего холестерина и негативно – с сыровоточным альбумином и протромбиновым индексом. Коэффициенты ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9 отрицательно коррелировали со шкалами Child-Pugh и MELD, общим билирубином, МНО и позитивно – с альбумином крови, протромбиновым индексом.

При любой выраженности портальной гипертензии отмечалось увеличение концентрации ТИМП-1, ММП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ММП-9, ТИМП-1/ММП-1. Суб- или декомпенсированная портальная гипертензия в сравнении с компенсированной характеризовалась более высокими величинами ММП-1 и более низкими – ТИМП-1/ММП-1. Плазменные уровни ММП-9 у больных с декомпенсированной портальной гипертензией были выше, чем при компенсации портального кровотока.

У пациентов с асцитом значения обеих матричных металлопротеиназ были выше, а соответствующие коэффициенты – ниже, чем у больных без асцита. Напротив, появление гиперспленизма в случаях цирроза печени сочеталось с уменьшением концентрации ММП-1 в крови и ростом соотношения ТИМП-1/ММП-1.

У больных ЦП с признаками печеночной энцефалопатии определялись сравнительно более высокие уровни ТИМП-1, ММП-1 и ММП-9 в крови и более низкие значения обоих коэффициентов.

Будучи увеличенными (ТИМП-1, ММП-1, ТИМП-1/ММП-9) или уменьшенными (ММП-9, ТИМП-1/ММП-1), изучаемые показатели не были связаны с расшире-

нием вен пищевода при циррозе печени. Однако у больных с предшествующим кровотечением из вен пищевода регистрировались более высокие содержания ММП-1 в крови и более низкие величины ТИМП-1/ММП-1, чем у пациентов без пищеводных геморрагий в анамнезе (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь содержания ММП и ТИМП в крови пациентов при ЦП с предшествующим кровотечением из вен пищевода (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группы обследованных		
	Здоровые, n=72	Больные ЦП, n=120	
		кровотечение из ВРВП (-), n=101	кровотечение из ВРВП (+), n=19
ТИМП-1 (нг/мл)	387,5 [284,5; 482,0]	606,0 [549,0; 739,0] *	624,0 [572,0; 672,0] *
ММП-1 (нг/мл)	4,95 [2,64; 14,25]	22,75 [10,63; 38,58] *	40,7 [23,0; 50,5] */**
ММП-9 (нг/мл)	320,0 [200,0; 362,0]	135,0 [83,65; 249,5] *	128,0 [71,0; 171,0] *
ТИМП-1/ММП-1 (y.e.)	67,90 [24,10; 139,85]	28,3 [14,9; 52,55] *	19,3 [8,9; 24,6] */**
ТИМП-1/ММП-9 (y.e.)	1,40 [0,95; 2,05]	4,6 [2,4; 7,3] *	5,2 [3,3; 7,3] *

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с контролем; ** – достоверность различий ($p < 0,05$) между группами больных (критерий Краскела – Уоллиса, критерий Дана).

По нашим данным, при циррозе печени наблюдается увеличение уровней ТИМП-1 и ММП-1 в крови и снижение содержания ММП-9, что приводит к росту значений соотношения ТИМП-1/ММП-9 и уменьшению показателей ТИМП-1/ММП-1. Повышение активности ММП-1 и снижение ТИМП-1/ММП-1, вероятно, свидетельствуют о сохранении способности к протеолизу интерстициального коллагена при ЦП, тогда как превалирование ТИМП-1 над ММП-9 отражает снижение деградации коллагена базальных мембран синусоидов. Результатом этого является нарушение синусоидальной перфузии, формирование и прогрессирование портальной гипертензии у больных ЦП.

В ряде работ отмечено увеличение содержания в крови ТИМП-1, -2, ММП-2, -8, -9, -13 при циррозе печени [11–17], в том числе в печеночной крови [11], хотя имеются данные о снижении активности ММП-9 [13] или об отсутствии различий в активности ММП-1 в зависимости от наличия или отсутствия цирроза [16]. Снижение экспрессии ММП может быть связано с дефицитом цинка, уменьшением количества клеток-продуцентов (гепатоцитов), гиперактивностью звездчатых клеток, экспрессирующих ТИМП-1 [18].

Этиология вирусного ЦП не была связана с изучаемыми показателями, за исключением нормальных значений ММП-1 в случаях HDV-инфекции, что совпадает с ранее полученными данными [12]. Повидимому, отсутствие роста экспрессии ММП-1 свидетельствует о снижении фибролиза и усилении фиброгенеза, что характерно для HDV-инфекции.

Алкогольный ЦП характеризовался увеличением плазменных уровней матричных металлопротеиназ, особенно при его сочетании с острым алкогольным

гепатитом. ММП-9 в этом контексте может выступать в качестве маркера тяжести воспаления, так как ингибирование ММП-9 уменьшало инфильтрацию печени лейкоцитами, снижало воспаление и повреждение печеночной ткани [1, 19].

Выявленная ассоциация матриксных металлопротеиназ с биохимическими характеристиками ЦП подчеркивает их значение в прогрессировании болезни. Содержание ТИМП-1 в крови возрастало в случаях холестатического синдрома, сывороточные уровни ТИМП-1, ММП-1 и ММП-9 увеличивались, а соответствующие коэффициенты снижались на фоне мезенхимально-воспалительного синдрома у больных ЦП.

Ранее отмечена позитивная корреляция показателей ММП-2, -7, ТИМП-1 и негативная – ММП-1 с маркерами цитолиза и холестаза при патологии печени [8, 10, 14, 20], которая обусловлена их активным синтезом иммунными клетками [21, 22] и/или способностью усиливать воспаление путем высвобождения провоспалительных цитокинов [7, 23].

По нашим данным, прогностически неблагоприятные варианты ЦП (пациенты с классами В и С по Child-Pugh, высокими значениями шкалы MELD, с суб- и декомпенсированной портальной гипертензией) имели максимальные уровни ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови и низкие значения одного или обоих коэффициентов, дополняя данные о более высоком содержании ММП-2, -8, -9, ТИМП-1 в крови у больных ЦП с величинами шкалы Child-Pugh более 9 баллов [12, 14, 15]. Печеночная венозная концентрация ТИМП-1 увеличивалась с прогрессией цирроза по Child-Pugh и коррелировала со значениями шкалы [11]. Увеличенная концентрация ММП-7 в крови была связана с повышенным риском трансплантации печени у детей с билиарной атрезией, ее значения $>10,3$ нг/мл обладали высокой точностью (78,13 %) в этом аспекте [24].

Вместе с тем в ряде работ продемонстрирована сниженная активность ММП-2 в крови у пациентов с классами В и С и нормальной при компенсированном ЦП, а содержание ММП-9 в крови, наоборот, уменьшалось при классе А и было нормальным в случаях классов В и С по Child-Pugh [12]. Имеется мнение об отсутствии взаимосвязи циркулирующих ММП-1, -2, -8, -9, -13 со стадией цирроза печени [12, 15, 16].

Экспрессия ТИМП-1 в печени и в крови увеличивалась у пациентов с билиарной атрезией, имеющих признаки портальной гипертензии [10]. У больных первичным склерозирующим холангитом содержание ММП-7 в крови нарастало при появлении портальных (асцит, энцефалопатия, расширение вен пищевода) и печеночных осложнений (стриктуры желчевыводящих путей, холангиокарцинома) [8]. Печеночная венозная концентрация ТИМП-1 позитивно коррелировала с печеночным венозным градиентом давления [11]. Не исключалось и отсутствие зависимости показателей ММП-7 от наличия портальной гипертензии у детей с билиарной атрезией [24].

Увеличение экспрессии белка и мРНК ММП-2, -9, ТИМП-1, -2 в стенке селезеночной вены на фоне портальной гипертензии лежит, как известно, в основе сосудистого ремоделирования, усугубляя нарушения портального кровотока [25]. Причинами гиперэкспрессии медиаторов могут быть стимулирующее влияние трансформирующего фактора роста- β , нарушения гемодинамики, гипоксия [26].

Установлен рост сывороточных уровней ММП-1 и ММП-9 и снижение соответствующих коэффициентов в случаях появления асцита или печеночной энцефалопатии. В ранее проведенных исследованиях отмечено

повышение содержания ММП-3 [27], -2, -9 [28], ТИМП-1 [14] в крови и асцитической жидкости у лиц с доброкачественным и злокачественным асцитом, которые, однако, не всегда коррелировали с его объемом [28]. Увеличенные сывороточные значения ММП-9 были ассоциированы с фульминантной печеночной недостаточностью [29], а ТИМП-1 – с печеночной энцефалопатией [14]. Было высказано предположение, что повышенная при печеночной недостаточности экспрессия ММП-9 способствует экстравазации и отеку мозга из-за нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, а ингибирование медиатора, наоборот, уменьшает повреждение мозга и улучшает функцию печени [29].

Гиперспленизм, по нашим данным, ассоциировался с уменьшением концентрации ММП-1 в крови, хотя D. Yu с соавт. в увеличенной селезенке у больных ЦП определяли гиперэкспрессию мРНК и протеинов ММП-2, -9, ТИМП-1, -2 [17].

Несмотря на отсутствие связи матриксных металлопротеиназ и их ингибитора с расширением вен пищевода, у пациентов с предшествующим пищеводным кровотечением содержание ММП-1 в крови было выше, чем у лиц без кровотечения в анамнезе. По данным O. S. Kwon с соавт. [13], активность ММП-9 и концентрация ФНО- α в крови у больных ЦП с острым кровотечением из вен пищевода были выше, чем у пациентов без геморрагий. Известно, что ММП разрушают коллагены (в том числе коллаген IV типа базальной мембраны сосудов), эластин, фибронектин, ламинин, поддерживающие структуру сосудов, и повышение их активности ассоциировано с изменением архитектоники сосудистой стенки. Гиперэкспрессия металлопротеиназ в этой ситуации может быть обусловлена стимулирующим влиянием инфекции и воспаления. Бактериальная инфекция (имеющаяся примерно у 35–66 % больных с пищеводным кровотечением) является источником эндотоксемии, которая повышает портальное давление путем индукции синтеза эндотелина и увеличивает продукцию фактора некроза опухоли- α , стимулирующего активность ММП-9 через путь ядерного фактора- $\kappa\beta$ [13].

Таким образом, дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ ассоциирован с тяжестью цирроза печени. Рост сывороточных значений матриксных металлопротеиназ, сопряженный с проявлениями портальной гипертензии, свидетельствует о роли медиаторов в развитии осложнений заболевания.

Выводы

1. У больных с циррозом печени отмечается увеличение содержания ТИМП-1 и ММП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1. Алкогольный цирроз ассоциируется с более высокими величинами металлопротеиназ и более низкими коэффициентами, особенно при сочетании с острым алкогольным гепатитом.

2. Тяжелые случаи цирроза печени (классы В и С по Child-Pugh, показатели шкалы MELD ≥ 9 баллов, суб- и декомпенсированная портальная гипертензия, асцит, печеночная энцефалопатия) в целом сопровождаются ростом содержания ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови и снижением величин ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9.

3. Расширение вен пищевода при ЦП не регулируется с показателями матриксных металлопротеиназ и их ингибитора. Однако у больных с пищеводным кровотечением в анамнезе определяются более высокие сывороточные значения ММП-1 и более низкие величины ТИМП-1/ММП-1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Geervliet E., Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*. 2020;9:1212. <https://doi.org/10.3390/cells9051212>
- Ye F., Zhai M., Long J., Gong Y., Ren C. [et al.]. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front. Public Health*. 2022;10:909455. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.909455>
- Cheemerla S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2021;17(5):365-370. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- Seto W. K., Mandell M. S. Chronic liver disease: global perspectives and future challenges to delivering quality health care. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0243607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243607>
- D'Amico G., Bernardi M., Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2022;76(1):202-207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>
- Koroy P. V., Dudov T. R., Yagoda A. V., Sarithala V. J. Matrix metalloproteinases: the role in evolution of liver diseases (literature review). *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(2):219-225. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18052>
- Roeb E. Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol.* 2018;68-69:463-473. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.012>
- Lam S., Singh R., Dillman J. R., Trout A. T., Serai S. D. [et al.]. Serum matrix metalloproteinase 7 is a diagnostic biomarker of biliary injury and fibrosis in pediatric autoimmune liver disease. *Hepatol. Commun.* 2020;4(11):1680-1693. <https://doi.org/10.1002/hep4.1589>
- Irvine K. M., Okano S., Patel P. J., Horsfall L. U., Williams S. [et al.]. Serum matrix metalloproteinase 7 (MMP7) is a biomarker of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):2858. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82315-z>
- Kerola A., Lampela H., Lohi J., Heikkilä P., Mutanen A. [et al.]. Increased MMP-7 expression in biliary epithelium and serum underpins native liver fibrosis after successful portoenterostomy in biliary atresia. *J. Pathol. Clin. Res.* 2016;2:187-198. <https://doi.org/10.1002/cjp2.50>
- Busk T. M., Bendtsen F., Nielsen H. J., Jensen V., Brünner N. [et al.]. TIMP-1 in patients with cirrhosis: relation to liver dysfunction, portal hypertension, and hemodynamic changes. *Scand. J. Gastroenterol.* 2014;49(9):1103-1110. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.934910>
- Huang C.-Y., Tseng K.-C., Lin M.-N., Tsai J.-P., Su C.-C. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in male and female patients with cirrhosis of different aetiologies. *J. Clin. Pathol.* 2015;68:917-922. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202932>
- Kwon O. S., Jung H. S., Bae K. S., Jung Y. K., Kim Y. S. [et al.]. Increased serum activity of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute variceal bleeding. *Gut Liver*. 2012;6(2):249-255. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.249>
- Metwally K., Fouad T., Shible N., Zaghlal H., Sameea E. A. [et al.]. Metalloproteinase inhibitor-1 closely correlates with the severity of liver disease in Egyptian patients. *J. Liver Dis. Transplant.* 2017;6(4):1000157. <https://doi.org/10.4172/2325-9612.1000157>
- Prystupa A., Boguszewska-Czubara A., Bojarska-Junak A., Torun-Jurkowska A., Rolinski J. [et al.]. Activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression of alcoholic liver disease in people from Lublin Region, eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2015;22:325-328. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152088>
- Prystupa A., Szpetnar M., Boguszewska-Czubara A., Grzybowski A., Sak J. [et al.]. Activity of MMP1 and MMP13 and amino acid metabolism in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Med. Sci. Monitor.* 2015;21:1008-1014. <https://doi.org/10.12659/MSM.892312>
- Yu D., Li Y., Xu Y., Tang J., Li K. [et al.]. Dysregulated matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in residual splenic tissue after subtotal splenectomy due to portal hypertension. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017;10(2):1273-1282.
- Moriya K., Nishimura N., Namisaki T., Takaya H., Sawada Y. [et al.]. Zinc administration and improved serum markers of hepatic fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J. Clin. Med.* 2021;10:2465. <https://doi.org/10.3390/jcm10112465>
- Wang X., Maretti-Mira A. C., Wang L., Deleve L. D. Liver-selective MMP-9 inhibition in the rat eliminates ischemia-reperfusion injury and accelerates liver regeneration. *Hepatology*. 2019;69:314-328. <https://doi.org/10.1002/hep.30169>
- Behairy O. G., El-Bakry M. M., Mansour A. I., Abdelrahman A. M. N., Elam G. M. Matrix metalloproteinase-1 as a non-invasive biomarker to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. *Egypt. Liver J.* 2021;11:80. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00148-x>
- Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
- Naim A., Pan Q., Baig M. S. Matrix metalloproteinases (MMPs) in liver diseases. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017;7:367-372. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.09.004>
- Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:452-462. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.011>
- Wu J.-F., Jeng Y.-M., Chen H.-L., Ni Y.-H., Hsu H.-Y. [et al.]. Quantification of serum matrix metalloproteinase 7 levels may assist in the diagnosis and predict the outcome for patients with biliary atresia. *J. Pediatr.* 2019;208:30-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.006>
- Yan L., Wang J., Hu X., Xu Y., Li K. [et al.]. Imbalance in matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases from splenic veins and great saphenous veins under high hemodynamics. *Phlebology*. 2020;35(1):18-26. <https://doi.org/10.1177/0268355519842432>
- Serralheiro P., Cairrao E., Maia C. J., João M., Almeida C. M. C. [et al.]. Effect of TGFβ1 on MMP/TIMP and TGFβ1 receptors in great saphenous veins and its significance on chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 2017;32:334-341. <https://doi.org/10.1177/0268355516655067>
- Yi F., Chen J., Su M., Deng C., Zeng Z. [et al.]. Clinical value of differential diagnosis of matrix metalloproteinase-3 in benign and malignant hydrothorax and ascites. *Chinese J. Lab. Med.* 2019;12:776-781.
- Shuna S., Ping L., Junfei W. Expression levels of matrix metalloproteinases in ascites of patients with ovarian cancer and the relationship with pathological characteristics of ovarian cancer. *Discuss. Clin. Cases*. 2019;6(2):12-16. <https://doi.org/10.5430/dcc.v6n2p12>
- Hori T., Uemoto S., Walden L. B., Chen F., Baine A.-M. T. [et al.]. Matrix metalloproteinase-9 as a therapeutic target for the progression of fulminant liver failure with hepatic encephalopathy: a pilot study in mice. *Hepatol. Res.* 2014;44:651-662. <https://doi.org/10.1111/hepr.12161>

Поступила 15.05.2023

Сведения об авторах:

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии;
тел.: +7(8652)713537; e-mail: timur22123@mail.ru

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии;
тел.: +7(8652)713537; e-mail: paule75@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>;
Scopus Author ID: 56288630200; Web of Science Researcher ID: HKV-4451-2023

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: +7(8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>;
Scopus Author ID: 7007153293; Web of Science Researcher ID: B-5336-2017