109. [Muslimova O. V., Sokova E. A., Prokofiev A. B., Zhuravleva M. V., Shapchenko A. V., Aleksandrova T. V. Assessment of the effect of comorbid pathology on the efficacy and safety of beta-lactam antibiotics in patients with community-acquired pneumonia. *Bezopasnost' i risk pharmacoterapii. – Safety and risk of pharmacotherapy.* 2022;10(2):96-109. (In Russ.)]. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109
3. Авдеев С. Н., Дехнич А. В., Зайцев А. А., Козлов Р. С., Рачина С. А. [и др.]. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):295-355. [Avdeev S. N., Dehnich A. V., Zaitsev A. A., Kozlov R. S., Rachina S. A. [et al.]. Community-acquired pneumonia: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya. – Pulmonology*. 2022;32(3):295-355. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
4. Клинические рекомендации – Гипотиреоз (Под ред. И. И. Дедова) – МЗ РФ 2021–2022–2023 (22.04.2021). [Klinicheskiye recomendacii – Hypothyroidism (Edited by I. I. Dedov) – Ministry of Health of the Russian Federation 2021–2022–2023 (22.04.2021). (In Russ)].
5. Цанава И. А., Булгакова С. В., Меликова А. В. Субклинический гипотиреоз: лечить или наблюдать? *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2020;6:98-107. [Tsanava I. A., Bulgakova S. V., Melikova A. V. Subclinical hypothyroidism: treat or observe? *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ». – Bulletin of the medical institute «REAVIZ»*. 2020;6:98-107. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.6.12
6. Климчук А. В., Белоглазов В. А., Яцков И. А., Дворяньчиков Я. В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(2):206-212. [Klimchuk A. V., Beloglazov V. A., Yatskov I. A., Dvoryanchikov Ya. V. Endocrine disorders against the background of COVID-19 and post-covid syndrome. *Ozhireniye i metabolism. – Obesity and metabolism.* 2022;19(2):206-212. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet12853
7. Omar S., Hadj Taeib S., Kanoun F., Hamammi M. B., Kanoun F. [et al.]. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. *Tunis. Med.* 2010;88(11):783-788.
8. Christ-Crain M., Meier C., Guglielmetti M., Huber P. R., Riesen W., Staub J. J. [et al.]. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003;66:379-386. https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00372-6

Поступила 05.02.2024

Сведения об авторах:

Чайка Наталья Васильевна, ассистент кафедры внутренней медицины, пульмонологии и аллергологии;
тел.: +79591248944; e-mail: chaykanata23@mail.ru; https://orcid.org/0009-0003-2089-0418

Победенная Галина Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой;
тел.: +79591595712; e-mail: pgp2709s@mail.ru; https://orcid.org/0009-0005-5671-3848

Бисов Алексей Сергеевич, аспирант;
тел.: +7959123149; e-mail: I.bisov@mail.ru; https://orcid.org/0009-0007-0157-64-65

Вагина Юлия Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент;
тел.: +79591217463; e-mail: Juvagina_68@mail.ru; https://orcid.org/0009-0008-9817-6990

УДК 616-036.66
DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19047
ISSN – 2073-8137

Влияние матриксных металлопротеиназ на выживаемость при циррозе печени

Т. Р. Дудов, П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

The effect of matrix metalloproteinases on survival in liver cirrhosis

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

Stavropol State Medical University, Russian Federation

У 159 больных циррозом печени в возрасте старше 18 лет изучена взаимосвязь матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) с однолетней и двухлетней выживаемостью. Содержание ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови определяли методом иммуноферментного анализа. У выживших в течение одного и двух лет наблюдения пациентов исходно регистрировалась более низкая концентрация ММП-1, ММП-9 в крови и более высокие величины соотношений ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. Установлены пороговые значения матриксных металлопротеиназ и их коэффициентов, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом при циррозе печени. Наименьшая однолетняя и двухлетняя выживаемость и наибольший риск смертности наблюдались у больных с повышенными показателями ММП-9 и сниженными величинами соотношения ТИМП-1/ММП-9. Таким образом, гиперпродукция матриксных металлопротеиназ связана со сниженной выживаемостью и повышенным риском смертности при циррозе печени.

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

The relationship of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) with one-year and two-year survival was studied in 159 patients with liver cirrhosis over the age of 18. The levels of TIMP-1, MMP-1, and MMP-9 in blood were determined by enzyme immunoassay. The patients who survived during one and two years of follow-up initially had lower concentrations of MMP-1, MMP-9 in blood and higher values of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 ratios. The threshold values of matrix metalloproteinases and their ratios associated with an unfavorable prognosis in liver cirrhosis have been established. The lowest one-year and two-year survival and the highest mortality risk were observed in patients with elevated MMP-9 and reduced TIMP-1/MMP-9 ratio. Thus, hyperproduction of matrix metalloproteinases is associated with reduced survival and an increased risk of mortality in liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, prognosis, survival

Для цитирования: Дудов Т. Р., Корой П. В., Ягода А. В. Влияние матриксных металлопротеиназ на выживаемость при циррозе печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2024;19(3):206-212.
DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19047

For citation: Dudov T. R., Koroy P. V., Yagoda A. V. The effect of matrix metalloproteinases on survival in liver cirrhosis. *Medical News of North Caucasus.* 2024;19(3):206-212. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19047 (In Russ.)

ММП – матриксная металлопротеиназа
МНО – международное нормализованное отношение
ТИМП – тканевой ингибитор металлопротеиназ
ЦП – цирроз печени
AUC – площадь под ROC-кривой
CI – доверительный интервал
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HR – отношение рисков
OR – отношение шансов

Цирроз печени – хроническая прогрессирующая патология печени, характеризующаяся замещением паренхимы фиброзной тканью, появлением регенераторных узелков и развитием портальной гипертензии [1]. Несмотря на то что HBV- и HCV-инфекция остаются ведущими причинами заболевания, увеличивается удельный вес цирроза, связанного с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени [1, 2]. В популяции цирроз печени встречается в 0,3–0,8 % случаев [3], при этом у 112 миллионов человек определяется компенсированный и у 10,6 миллионов – декомпенсированный вариант болезни [4].

ЦП является основной причиной смертности у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В 2019 году зарегистрировано 1,472 миллиона летальных исходов цирроза в мире (18 случаев на 100 000 населения) [2, 5]. В Европе летальность составляет 9,2–16,0 случаев на 100 000 жителей [2]. 74,6 % всех смертей при ЦП приходится на гепатотропные вирусы и алкоголь [2, 5]. Предполагается, что к 2040 году доля смертей, связанных с употреблением алкоголя, увеличится с 25–48 % до 75 % [6].

В основе повышенной заболеваемости, многочисленных госпитализаций и неблагоприятного прогноза при циррозе печени лежит печеночная дисфункция [7, 8]. Выживаемость больных циррозом оценивается с помощью шкал Child-Pugh и MELD. Так, однолетняя и двухлетняя выживаемость в случаях классов В–С по Child-Pugh снижается до 81–45 % и 57–35 % соответственно, а у пациентов со значениями шкалы MELD более 20 и 35 баллов выживаемость в течение 12 месяцев составляет 40 % и 20 % соответственно. Однако шкалы характеризуются прогностическими ошибками, что связано с поражением других органов и систем, увеличивающим частоту летальных исходов. В связи с этим для оценки тяжести цирроза и прогноза предпринимаются попытки использовать шкалы APACHE, SOFA, MODS, RIFLE и др. [9]

Декомпенсация цирроза и портальной гипертензии тесным образом сопряжена с избыточным накоплением экстрацеллюлярного матрикса и нарушением архитектоники печени вследствие дисбаланса между активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) [10]. Вместе с тем концентрация в крови больных ММП и ТИМП была увеличенной [11–16], нормальной или сниженной [12] или вообще не коррелировала с тяжестью цирроза печени [12, 16, 17].

Предполагается, что матриксные металлопротеиназы могут оказывать влияние на прогноз при циррозе печени. Однако до настоящего времени их взаимосвязь с выживаемостью больных прицельно не изучалась. Между тем выделение групп высокого риска позволит выбрать оптимальный клинический подход и соответствующие терапевтические вмешательства, что увеличит продолжительность жизни пациентов. Поэтому целью исследования явилось изучение взаимосвязи ММП и ТИМП с однолетней и двухлетней выживаемостью при ЦП.

Материал и методы. В исследование включено 159 больных вирусным (n=89) или алкогольным (n=70) ЦП (53 женщины, 106 мужчин), средний возраст которых составил 51 (45; 57) год. Критерии включения: больные ЦП старше 18 лет; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: соматические заболевания в стадии обострения; психические заболевания; беременность и лактация; злокачественные новообразования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета.

Классы А, В и С по Child-Pugh наблюдались соответственно у 50, 67 и 42 больных. Осложнения ЦП были представлены гиперспленизмом (n=124), варикозным расширением вен пищевода (n=120), асцитом (n=92), печеночной энцефалопатией (n=83), тромбозом воротной вены (n=11), в единичных случаях встречались гепаторенальный синдром и спонтанный бактериальный перитонит.

У всех пациентов изучалась одно- и двухлетняя выживаемость, летальный исход вне зависимости от его природы рассматривался в качестве первичной конечной точки.

Сопоставимую по демографическим показателям контрольную группу составили 72 практически здоровых человека.

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

Для статистической обработки данных использовалась программа StatTech v. 4.2.5 (ООО «Статтех»,

Россия). Количественные значения представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1; Q3)), их различия анализировались с помощью критериев Крускала – Уоллиса, множественных сравнений Дана. Рассчитывали отношение шансов (OR), отношение рисков (HR) и их 95 % доверительные интервалы (CI). Определяли площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность, точность. Выживаемость сравнивали с помощью кривых Каплана – Майера, лог-рангового критерия с поправкой Йейтса, метода регрессии Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. В финальный анализ включены данные 144 пациентов (90,6 %), 15 больных (9,4 %) выбыли из исследования. Однолетняя выживаемость достигала 91,5 %, двухлетняя – 72,9 %. Причинами однолетней/двухлетней летальности являлись печеночная недостаточность с развитием печеночной комы (38,4 %/28,2 %), варикозное кровотечение (30,8 %/33,3 %), инфекции, в том числе спонтанный бактериальный перитонит (15,4 %/25,6 %), почечная недостаточность (7,7 %/2,6 %), тромбоз воротной вены (7,7 %/7,7 %), другие (0 %/2,6 %). Среднее время развития смерти в течение 1 и 2 лет наблюдения составило 7 (5; 9) месяцев и 15 (11; 19) месяцев соответственно.

Однолетняя выживаемость была равна 97,9 % при классе А по Child-Pugh, 90,6 % – классе В, 85,4 % – классе С ($p>0,05$). Из всех осложнений портальной гипертензии с неблагоприятным однолетним прогнозом был ассоциирован только асцит (92,3 % и 55,0 % у умерших и выживших соответственно, $p=0,021$), в том числе умеренный/выраженный асцит (69,2 % и 37,9 %, $p=0,056$). Среди маркеров гепатоцеллюлярной недостаточности аналогичные различия выявлены в отношении сниженных значений альбумина ($p<0,05$) и протромбинового индекса ($p<0,05$).

Независимо от однолетнего прогноза при ЦП показатели ТИМП-1, ММП-1 были исходно повышены, а величины соотношения ТИМП-1/ММП-1 снижены. У больных с летальным исходом концентрация матриксной металлопротеиназы-9 в крови была увеличена, соотношение ТИМП-1/ММП-9 не отличалось от нормы, в случаях благоприятного течения цирроза их значения были соответственно сниженными и повышенными. У выживших в течение 1 года наблюдения пациентов изначально регистрировалось более низкое содержание обеих металлопротеиназ в крови и более высокие величины их коэффициентов (табл. 1).

Таблица 1

Взаимосвязь содержания в крови ММП и ТИМП с прогнозом при ЦП (Me (Q1; Q3))

Показатель	Группы обследованных		
	Здоровые, n=72	Больные ЦП, n=153 / n=144	
		отсутствие летального исхода, n=140/n=105	наличие летального исхода, n=13/n=39
ТИМП-1 (нг/мл)	387,5 (284,5; 482,0)	603,0 (550,0; 724,0) * / 605,0 (547,5; 681,0) *	662,0 (572,0; 743,0) * / 602,0 (566,0; 716,0) *
ММП-1 (нг/мл)	4,95 (2,64; 14,25)	23,1 (10,78; 41,28) */** / 21,8 (10,23; 39,15) */**	38,55 (28,55; 62,5) * / 32,65 (19,95; 42,5) *
ММП-9 (нг/мл)	320,0 (200,0; 362,0)	130,5 (80,35; 237,0) */** / 118,0 (77,65; 171,0) */**	767,0 (378,5; 1535,0) * / 331,0 (125,0; 1120,0)
ТИМП-1/ММП-1 (у.е.)	67,90 (24,10; 139,85)	26,6 (14,25; 52,8) */** / 27,7 (14,4; 58,5) */**	15,4 (7,65; 18,8) * / 19,4 (11,6; 29,9) *
ТИМП-1/ММП-9 (у.е.)	1,40 (0,95; 2,05)	4,68 (2,75; 7,7) */** / 5,2 (3,5; 8,0) */**	0,8 (0,2; 1,75) / 2,13 (0,5; 3,4)

Примечание: в числителе данные за 1 год наблюдения, в знаменателе – за 2 года наблюдения; * – достоверность различий ($p<0,05$) в сравнении со здоровыми; ** – достоверность различий ($p<0,05$) между группами пациентов (критерий Крускала – Уоллиса, критерий Дана).

Увеличенный шанс однолетней выживаемости был ассоциирован с уровнями ММП-1 в крови ниже 24,2 нг/мл (OR 13,45; 95 % CI 1,7–106,29), ММП-9 – менее 331 нг/мл (OR 64,36 95; % CI 7,96–520,46), величинами соотношений ТИМП-1/ММП-1 выше 19,4 у.е. (OR 4,45; 95 % CI 1,3–15,22) и ТИМП-1/ММП-9 более 2,4 у.е. OR (45,93; 95 % CI 5,74–367,85). Максимальной точностью в прогнозировании однолетнего благоприятного исхода обладали показатели ММП-9 (85,0 %) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 (80,4 %), их чувствительность и специфичность составили соответственно 84,3 % и 92,3 % (AUC 0,86) и 79,3 % и 92,3 % (AUC 0,85).

Однолетняя выживаемость была снижена у пациентов с величинами ММП и их коэффициентов выше пороговых уровней и достигала самых низких значений в случаях сывороточного содержания ММП-9 более 331 нг/мл (0,65) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 менее 2,4 у.е. (0,71) (рис. 1). Риск однолетней летальности, наоборот, увеличивался у этих больных и был максимальным в случаях ММП-9 (в 52,63 раза) и соотношения ТИМ-1/ММП-9 (в 38,46 раза) (табл. 2).

Двухлетняя выживаемость при классе А по Child-Pugh составила 91,1 % ($p=0,002$), при классе В – 70,5 % ($p>0,05$), при классе С – 55,3 % ($p=0,008$). С неблагоприятным двухлетним прогнозом были ассоциированы такие осложнения цирроза, как асцит (82,1 % и 48,6 % у умерших и выживших соответственно, $p<0,001$), в том числе умеренный/выраженный асцит (56,4 % и 35,2 %, $p=0,035$), и печеночная энцефалопатия (69,2 % и 47,6 %, $p=0,034$), в том числе энцефалопатия 2–3-й стадии (15,4 % и 2,9 %, $p=0,018$). К маркерам гепатоцеллюлярной недостаточности, связанным со сниженной двухлетней выживаемостью, помимо уменьшенных значений альбумина ($p<0,05$) и протромбинового индекса ($p<0,05$), относились повышенные уровни общего ($p<0,05$) и прямого ($p<0,05$) билирубина, МНО ($p<0,05$).

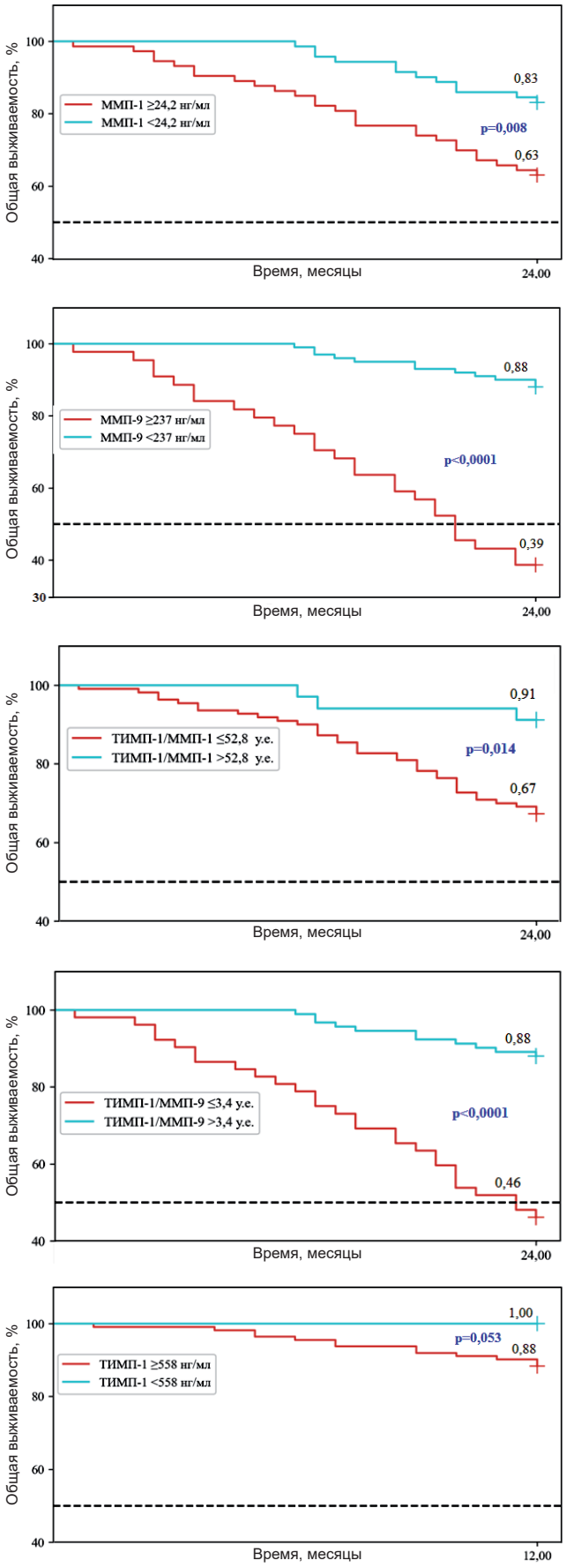

Рис. 1. Зависимость однолетней выживаемости больных ЦП от показателей ММП и ТИМП (методы Каплана – Мейера, регрессии Кокса)

Таблица 2

Риск смерти у больных ЦП в зависимости от показателей ММП и ТИМП

Однолетний риск смерти		Двухлетний риск смерти	
Показатель	HR; 95 % CI	Показатель	HR; 95 % CI
ТИМП-1 <558 нг/мл	– p=0,995	ТИМП-1 <550 нг/мл	0,185 (0,045–0,768) **p=0,020**
ММП-1 <24,2 нг/мл	0,080 (0,010–0,615) **p=0,015**	ММП-1 <24,2 нг/мл	0,389 (0,197–0,767) **p=0,006**
ММП-9 <331 нг/мл	0,019 (0,003–0,149) **p<0,001**	ММП-9 <237 нг/мл	0,129 (0,065–0,256) **p<0,001**
ТИМП-1/ ММП-1 >19,4 у.е.	0,238 (0,073–0,774) **p=0,017**	ТИМП-1/ ММП-1 >52,8 у.е.	0,234 (0,072–0,760) **p=0,016**
ТИМП-1/ ММП-9 >2,4 у.е.	0,026 (0,003–0,199) **p<0,001**	ТИМП-1/ ММП-9 >3,4 у.е.	0,162 (0,080–0,326) **p<0,001**

Примечание. HR – отношение рисков (критерий отношения рисков, метод регрессии Кокса).

Вне зависимости от двухлетнего прогноза у пациентов исходно отмечались увеличенные уровни в крови ТИМП-1, ММП-1 и сниженные величины соотношения ТИМП-1/ММП-1. У выживших в течение двух лет после обследования больных регистрировались более низкое содержание в крови ММП-1 и ММП-9 и более высокие значения коэффициентов ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9, чем при неблагоприятном прогнозе (табл. 1).

Повышенный шанс двухлетней выживаемости был связан с концентрацией в крови ТИМП-1 ниже 550 нг/мл (OR 6,4; 95 % CI 1,45–28,38), ММП-1 менее 24,2 нг/мл (OR 2,89; 95 % CI 1,32–6,31), ММП-9 ниже 237 нг/мл (OR 11,65; 95 % CI 4,95–27,40), с соотношениями ТИМП-1/ММП-1 выше 52,8 у.е. (OR 5,03; 95 % CI 1,44–17,55) и ТИМП-1/ММП-9 выше 3,4 у.е. (OR 8,59; 95 % CI 3,73–19,76). Максимальной точностью в этом аспекте обладали показатели ММП-9 (79,9 %) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 (75,7 %), их чувствительность и специфичность составили 83,8 % 69,2 % (AUC 0,76) и 77,1 % 71,8 % (AUC 0,75) соответственно.

У пациентов, имевших величины ТИМП-1, ММП-1, ММП-9, обоих коэффициентов выше пороговых уровней, двухлетняя выживаемость снижалась, достигая наименьших значений в случаях показателей ММП-9 более 237 нг/мл (0,39) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 менее 3,4 у.е. (0,46) (рис. 2). Риск двухлетней летальности демонстрировал увеличение у больных с вышеуказанными показателями и был максимальным в случаях ММП-9 (в 7,75 раза) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 (в 6,17 раза) (табл. 2).

Таким образом, однолетняя и двухлетняя выживаемость при циррозе печени в нашем исследовании составила 91,5 % и 72,9 %, согласуясь с данными H. Hagstrom с соавт. (86,2 % и 73,0 %) [18]. Причинами смерти являлись печеночно-почечная недостаточность, кровотечение из вен пищевода и инфекционные осложнения, что в целом совпадает с ранее полученными результатами [9, 19, 20]. Основными причинами двухлетней летальности при ЦП были инфекции (пневмония, спонтанный бактериальный перитонит), пищеводные кровотечения, печеночная недостаточность/энцефалопатия [20].

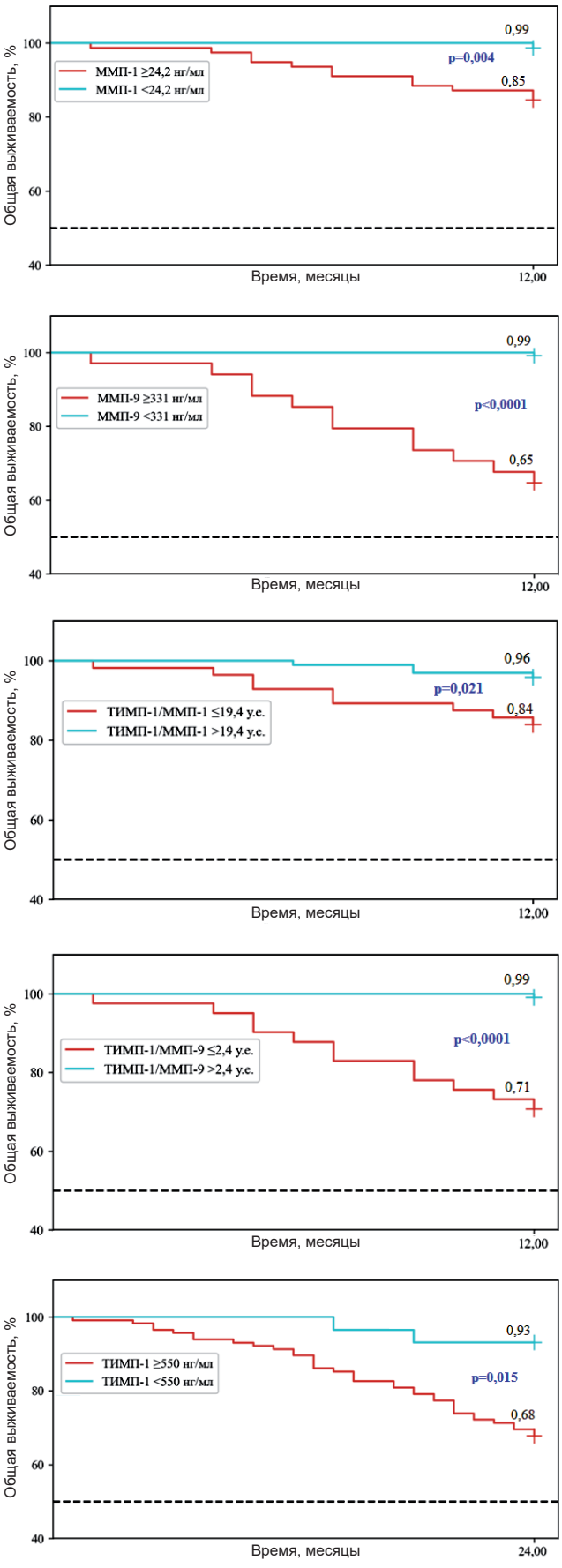

Рис. 2. Зависимость двухлетней выживаемости больных ЦП от величин ММП и ТИМП (методы Каплана – Мейера, регрессии Кокса)

По нашим данным, маркеры гепатодепрессии (уменьшенные уровни альбумина, факторов свертывания крови) и декомпенсированная портальная гипертензия (асцит, печеночная энцефалопатия) были ассоциированы со сниженной выживаемостью. Ранее было отмечено, что у пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще встречались осложнения портальной гипертензии, регистрировались более высокие показатели общего билирубина, протромбинового времени, МНО и более низкие сывороточные уровни альбумина [8, 9, 20, 21]. Основным фактором риска госпитальной и трехмесячной летальности у больных ЦП называется асцит [8, 9].

В основе связи с выживаемостью таких показателей, как альбумин, протромбиновый индекс, МНО, билирубин, асцит и печеночная энцефалопатия, лежит факт, характеризующий тяжесть декомпенсации цирроза печени [9, 20]. Кроме того, при асците увеличивается вероятность развития спонтанного бактериального перитонита – также маркера негативного прогноза [22].

Нами установлена ассоциация повышенного содержания обеих металлопротеиназ и низких величин их соотношений со сниженной выживаемостью и увеличенным риском смертности при ЦП. Из всех параметров только показатели матриксной металлопротеиназы-9 и её соотношения с ТИМП-1 обладали максимальной точностью в прогнозировании смерти: в этой ситуации выживаемость была наименьшей, а риск смерти самым высоким.

Ранее была отмечена взаимосвязь матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с осложнениями ЦП: фульминантной печеночной недостаточностью и энцефалопатией, асцитом [11, 14, 15], варикозным расширением вен пищевода [14], почечной дисфункцией [13], установлена зависимость уровней ММП и ТИМП в крови от тяжести портальной гипертензии [11, 14], значений шкал MELD и Child-Pugh [11, 12, 15, 16].

Сывороточные значения матриксной металлопротеиназы-7 увеличивались при неблагоприятных вариантах билиарной атрезии [23], а повышенные уровни в крови ТИМП-1, ММП-3 и сниженные – ММП-2, ММП-9 были связаны с высокой вероятностью септического шока, острого почечного повреждения, смертности в случаях сепсиса [24, 25]. Содержание в крови ММП-8 и ТИМП-1 являлось фактором риска развития в популяции инфаркта миокарда, инсульта и связанных с ними смертей [26]. Плазменная концентрация ММП-9, в отличие от ММП-2, была ассоциирована со смертностью после острой травмы мозга [27], а сниженные показатели ТИМП-1 – с госпитальной летальностью при политравме [28].

Установлено, что содержание ММП-7 в крови более 10,3 нг/мл было фактором риска будущей трансплантации органа (точность 78,13 %) при билиарной атрезии [23]. Плазменная концентрация ММП-9 выше 150,1 нг/мл имела чувствительность 86 % и специфичность 72 % (AUC 0,788) в предикции смертности после острой травмы мозга [27].

Предполагается, что взаимосвязь ТИМП-1 с прогнозом связана со способностью медиатора, помимо контроля накопления внеклеточного матрикса, регулировать широкий спектр биологических функций, включая клеточный рост, пролиферацию,

апоптоз, миграцию, ангиогенез, сосудистое ремоделирование [29]. Влияние матриксных металопротеиназ на выживаемость обусловлено их участием в поражении сердца и сосудов [26, 30], головного мозга (нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, повреждении нейронов и отеке мозга) [27], в формировании портальной гипертензии [11, 29]. Матриксные металлопротеиназы, наконец, активируя провоспалительные цитокины и миграцию иммунных клеток, играют важную роль в развитии воспаления и модификации иммунного ответа, что способствует декомпенсации ЦП [31, 32].

Таким образом, увеличенное содержание матриксных металлопротеиназ в крови ассоциировано со сниженной выживаемостью и повышенным риском смертности при ЦП. Стратификация пациентов в зависимости от пороговых уровней матриксной металлопротеиназы-9 и соотношения ТИМП-1/ММП-9 позволит оптимизировать тактику их ведения, что благоприятно скажется на качестве и продолжительности жизни.

Выводы

1. В группе больных ЦП со сниженной однолетней и двухлетней выживаемостью наблюдается более высокое исходное содержание в крови ММП-1 и ММП-9 и более низкие величины соотношений ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

2. Установлены пороговые значения матриксных металлопротеиназ и их соотношений, ассоциированные с повышенным риском смертности и сниженной однолетней/двухлетней выживаемостью при ЦП.

3. Показатели матриксной металлопротеиназы-9 и соотношения ТИМП-1/ММП-9 характеризуются максимальной точностью в прогнозировании однолетней и двухлетней выживаемости при ЦП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Ginès P., Krag A., Abraldes J. G., Solà E., Fabrellas N. [et al.]. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X
2. Huang D. Q., Terrault N. A., Tacke F., Gluud L. L., Arrese M. [et al.]. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2023;20:388-398. https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2
3. Ginès P., Castera L., Lammers F., Graupera I., Serra-Burriel M. [et al.]. Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology*. 2022;75(1):219-228. https://doi.org/10.1002/hep.32163
4. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5:245-266. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9
6. Julien J., Ayer T., Bethea E. D., Tapper E. B., Chhatwal J. Projected prevalence and mortality associated with alcohol-related liver disease in the USA, 2019-40: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e316-e323. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30062-1
7. Gu W., Hortlik H., Erasmus H.-P., Schaaf L., Zeleke Y. [et al.]. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population based study (2005 to 2018). *Lancet Reg. Health-Eur*. 2022;12:100240. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100240
8. Trifan A., Minea H., Rotaru A., Stanciu C., Stafie R. [et al.]. Predictive factors for the prognosis of alcoholic liver cirrhosis. *Medicina*. 2022;58:1859. https://doi.org/10.3390/medicina58121859
9. Hasan I., Nababan S. H. H., Handayu A. D., Aprilicia G., Gani R. A. Scoring system for predicting 90-day mortality of in-hospital liver cirrhosis patients at Cipto Mangunkusumo Hospital. *BMC Gastroenterology*. 2023;23:190. https://doi.org/10.1186/s12876-023-02813-4
10. 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
11. 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. [Dudov T. R., Koroy P. V., Yagoda A. V. Complications of liver cirrhosis and matrix metalloproteinases: clinical relationships. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2023;18(4):363-367. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18086
12. 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
13. 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
14. 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. *Hepatology Communications*. 2020;4(11):1680-1693. https://doi.org/10.1002/hep4.1589
15. Metwally K., Fouad T., Shible N., Zaghla H., Sameea E. A. [et al.]. Metalloproteinase inhibitor-1 closely correlates with the severity of liver disease in Egyptian patients. *J. Liver Disease Transplant*. 2017;6(4):1000157. https://doi.org/10.4172/2325-9612.1000157
16. 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
17. 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. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1008-1014. https://doi.org/10.12659/MSM.892312
18. Hagström H., Lindfors A., Holmer M., Bengtsson B., Björkström K. [et al.]. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand. J. Gastroenterol*. 2021;56(6):727-732. https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1912167
19. Петкау В. В., Бессонова Е. Н., Бредер В. В., Каримова А. А. Общая выживаемость пациентов с циррозом печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):257-260. [Petkau V. V., Bessonova E. N., Breder V. V., Karimova A. A. Overall survival of patients with liver cirrhosis. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):257-260. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18060
20. Gani R. A. Survival analysis of hospitalized liver cirrhotic patients in Jakarta: 2 years follow up study. Indones. *J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endosc.* 2021;22(1):9-15. https://doi.org/10.24871/22120219-15
21. Lin H., Liao Q., Lin X., Zhou Y., Lin J. [et al.]. Development of a nomogram for predicting in-hospital mortality in patients with liver cirrhosis and sepsis. *Sci. Rep*. 2024;14:9759. https://doi.org/10.1038/s41598-024-60305-1

22. Marciano S., Diaz J. M., Dirchwolf M., Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat. Med*. 2019;11:13-22. https://doi.org/10.2147/HMER.S164250
23. Wu J.-F., Jeng Y.-M., Chen H.-L., Ni Y.-H., Hsu H.-Y. [et al.]. Quantification of serum matrix metallopeptide 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
24. Jones T. K., Reilly J. P., Anderson B. J., Milano T. A., Dunn T. G. [et al.]. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue-inhibitor of matrix metalloproteinases-1 associate with organ dysfunction and mortality in sepsis. *Shock*. 2022;57(1):41-47. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001833
25. Nino M. E., Serrano S. E., Nino D. C., McCosham D. M., Cardenas M. E. [et al.]. TIMP1 and MMP9 are predictors of mortality in septic patients in the emergency department and intensive care unit unlike MMP9/TIMP1 ratio: multivariate model. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171191. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171191
26. Kormi I., Nieminen M. T., Havulinna A. S., Zeller T., Blankenberg S. [et al.]. Matrix metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 predict incident cardiovascular disease events and all-cause mortality in a population-based cohort. *Eur. J. Preventive Cardiol*. 2017;24(11):1136-1144. https://doi.org/10.1177/2047487317706585
27. De Lima R., Simon D., da Silva D. W. L., Nabinger D. D., Regner A. Prognostic utility of early plasma matrix metalloproteinases-2 and -9 concentrations after severe traumatic brain ihjury. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2020;32(3):418-425. https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200071
28. Negrin L. L., Carlin G. L., Ristl R., Hajdu S. Serum levels of matrix metalloproteinases 1, 2, and 7, and their tissue inhibitors 1, 2, 3, and 4 in polytraumatized patients: time trajectories, correlations, and their ability to predict mortality. *PLoS One*. 2024;19(3):e0300258. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300258
29. 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
30. de Souza P., Schulz R., da Silva-Santos J. E. Matrix metalloproteinase inhibitors prevent sepsis-induced refractoriness to vasoconstrictors in the cecal ligation and puncture model in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2015;765:164-170. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.030
31. Ягода А. В., Корой П. В., Дудов Т. Р. Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;18(10):153-159. [Yagoda A. V., Koroy P. V., Dudov T. R. Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;18(10):153-159. (In Russ.)]. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159
32. 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

Поступила 19.06.2024

Сведения об авторах:

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии;
тел.: +78652713537; e-mail: timur222123@mail.ru; https://orcid.org/0009-0006-7244-3507

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии;
тел.: +78652713537; 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, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой;
тел.: +78652295309; 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