

Сведения об авторах:

Коробка Вячеслав Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии; главный врач; тел.: +78632970280; e-mail: korobka_vl@rostgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3205-4647>

Хоронько Юрий Владиленович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, врач-хирург хирургического отделения; тел.: +79381000483; e-mail: khoronko507@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Пасечников Виктор Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии с курсом диетологии; врач-гастроэнтеролог; тел.: +79624477513; e-mail: passetchnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2280-3931>

Коробка Роман Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии; директор Центра хирургии и координации донорства; тел.: +79286009040; e-mail: roman_korobka@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>

Малеванный Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения; тел.: +79282962750; e-mail: doctorm.m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0737-7455>

Пак Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент; заведующая гастроэнтерологическим отделением центра хирургии и координации донорства (областного); тел.: +79281711326; e-mail: katya_pak-k@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>

Пасечников Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии с курсом диетологии; тел.: +79283167191; e-mail: spicher@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7302-3690>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-092, 577.15

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19066>

ISSN – 2073-8137

Матриксные металлопротеиназы как маркер цирротического тромбоза воротной вены

Т. Р. Дудов, Л. С. Байсаева, П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

Matrix metalloproteinases as a marker of cirrhotic portal vein thrombosis

Dudov T. R., Baisaeva L. S., Koroy P. V., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

У 159 пациентов с циррозом печени изучена взаимосвязь матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), ММП-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) с тромбозом воротной вены (ТВВ). Распространенность ТВВ среди госпитализированных больных циррозом печени составила 6,9 %. У пациентов с ТВВ на фоне цирроза печени наблюдались более низкая концентрация ММП-9 в крови ($p < 0,05$) и более высокие величины соотношения ТИМП-1/ММП-9 ($p < 0,05$). Повышенный шанс наличия ТВВ при циррозе печени был связан со значениями ММП-9 менее 103 нг/мл (отношение шансов (ОШ) 5,07; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,29–19,95, $p < 0,05$) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 выше 7,4 у.е. (ОШ 5,44; 95 % ДИ 1,51–19,67, $p < 0,05$). Диагностическая точность вышеуказанных показателей ММП-9 и соотношения ТИМП-1/ММП-9 в предикции ТВВ составила 66,0 % и 74,8 % соответственно.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоз воротной вены, матриксные металлопротеиназы

In 159 patients with liver cirrhosis the relationship between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), MMP-9, tissue inhibitors metalloproteinases-1 (TIMP-1) with portal vein thrombosis (PVT) was studied. The prevalence of PVT among hospitalized patients with liver cirrhosis was 6.9 %. The patients with liver cirrhosis and PVT had a lower levels of MMP-9 in blood ($p < 0.05$) and higher values of TIMP-1/MMP-9 ratio ($p < 0.05$). An increased chance of PVT in liver cirrhosis was associated with MMP-9 less than 103 ng/ml (odds ratio (OR) 5.07; 95 % confidence interval (CI) 1.29–19.95), $p < 0.05$) and TIMP-1/MMP-9 ratio above 7.4 (OR 5.44; 95 % CI 1.51–19.67), $p < 0.05$). The diagnostic accuracy of above-mentioned indicators of MMP-9 and of TIMP-1/MMP-9 ratio in PVT prediction was 66.0 % and 74.8 %, respectively.

Keywords: liver cirrhosis, portal vein thrombosis, matrix metalloproteinases

Для цитирования: Дудов Т. Р., Байсаева Л. С., Корой П. В., Ягода А. В. Матриксные металлопротеиназы как маркер цирротического тромбоза воротной вены. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(4):297-299. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19066>

For citation: Dudov T. R., Baisaeva L. S., Koroy P. V., Yagoda A. V. Matrix metalloproteinases as a marker of cirrhotic portal vein thrombosis. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4):297-299. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19066> (In Russ.)

ДИ – доверительный интервал
ММП – матриксная металлопротеиназа
ОШ – отношение шансов

ТБВ – тромбоз воротной вены
ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
AUC – площадь под ROC-кривой

Тромбоз воротной вены (ТБВ) обычно включает тромбоз ствола или ветвей воротной вены с возможным распространением на селезеночную или брыжеечную вены, часто встречается у больных циррозом печени (6–11 % случаев) и коррелирует с тяжестью печеночной патологии, о чем свидетельствует более высокая частота саркопении, асцита, крупных варикозно расширенных вен пищевода, тяжелого гиперспленизма и класса С по Child – Pugh [1].

В основе патогенеза тромбоза воротной вены лежат изменения портального кровотока, нарушения коагуляции, повреждение и воспаление эндотелия [2]. Известна способность матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) модулировать не только соединительнотканное ремоделирование, но и воспаление, неоваскуляризацию и тромбообразование [3]. Взаимосвязь увеличенной экспрессии ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9, повышенной или сниженной – ТИМП-1, -2 с тромбозом вен нижних конечностей объясняется влиянием гидростатического давления и воспаления, свидетельствуя об участии в сосудистом ремоделировании [4, 5]. Однако содержание металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у больных тромбозом воротной вены на фоне цирроза печени до настоящего времени не изучалось.

Цель исследования – установление взаимосвязи циркулирующих в крови ММП и ТИМП с тромбозом воротной вены при циррозе печени.

Материал и методы. В исследование включено 159 пациентов с циррозом печени обоего пола в возрасте от 26 до 64 лет. К критериям включения относились наличие вирусного или алкогольного цирроза печени, возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. К критериям невключения относились случаи цирроза печени иной этиологии, клинически значимые соматические заболевания, психические заболевания, беременность и лактация, злокачественные новообразования. В контрольную группу были включены 72 практически здоровых человека без патологии печени.

Тромбоз воротной вены диагностировался по данным ультразвукового доплерографического исследования и/или компьютерной томографии. Содержание в крови ТИМП-1 (Aviscera Bioscience, США), ММП-1 (RayBiotech, США), ММП-9 (Bender MedSystems GmbH, Австрия) определяли методом иммуноферментного анализа.

Количественные значения представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Вычисляли критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, множественных сравнений Дана. Определяли отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Выполняли ROC-анализ, оценивали площадь под ROC-кривой (AUC), рассчитывали чувствитель-

ность, специфичность, положительную и отрицательную предсказательную ценность, точность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распространенность тромбоза воротной вены среди госпитализированных больных циррозом печени составила 6,9 % (11 случаев), что согласуется с другими данными [1, 2]. Среди пациентов с ТБВ большинство имели мужской пол (72,7 %), классы В–С по Child – Pugh (63,6 %), суб- и декомпенсированную портальную гипертензию (63,6 %), асцит (54,5 %) и расширение вен пищевода (81,8 %). Расширение вен пищевода 3-й степени при ТБВ встречалось чаще, чем у больных без тромбоза (54,5 % и 26,4 % соответственно, $\chi^2=4,011$; $p=0,046$). Двухлетняя летальность при циррозе печени с тромбозом воротной вены и без такового была сопоставимой (соответственно 18,2 % и 23,3 %).

У больных циррозом печени наблюдалось увеличение концентрации в крови ТИМП-1 (606,0 (552,0; 744,0) нг/мл, $p < 0,05$) и ММП-1 (23,60 (10,75; 1,30) нг/мл, $p < 0,05$), соотношения ТИМП-1/ММП-9 (26,6 (14,2; 51,1) у.е., $p < 0,05$) и снижение значений ММП-9 (136,0 (81,2; 295,0) нг/мл, $p < 0,05$) и соотношения ТИМП-1/ММП-1 (4,6 (2,4; 7,5) у.е., $p < 0,05$).

Развитие на фоне цирроза печени тромбоза воротной вены характеризовалось более низким, чем в его отсутствие, содержанием матриксной металлопротеиназы-9 в крови (78,1 (34,2; 97,1) нг/мл и 140 (85,55; 303) нг/мл соответственно, $p < 0,05$) и более высокими значениями соотношения ТИМП-1/ММП-9 (7,7 (4,65; 8,7) у.е. и 4,45 (2,3; 7,3) у.е., $p < 0,05$). Величины ТИМП-1, ММП-1 и соотношения ТИМП-1/ММП-1 не различались между группами больных с тромбозом и без него. Изучаемые показатели не были связаны с длительностью тромбоза, степенью окклюзии воротной вены, прогнозом. Имеется мнение, что снижение сывороточных уровней и активности ADAMTS-13 – металлопротеиназы, участвующей в расщеплении фактора Виллебранда, способствует формированию тромбоза воротной вены [6, 7]. Кроме того, уменьшение экспрессии ММП отражает нарушения в системе плазминогена, являющегося их активатором, в результате чего нарушается венозный тромболизис, происходит стабилизация или прогрессирование тромбоза. Напротив, увеличение содержания ММП в крови при тромботических состояниях может быть маркером посттромботического синдрома [8].

Повышенный шанс наличия тромбоза воротной вены при циррозе был связан со значениями ММП-9 менее 103 нг/мл (AUC 0,74; ОШ 5,07; 95 % ДИ 1,29–19,95), $p < 0,05$) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 выше 7,4 у.е. (AUC 0,74; ОШ 5,44; 95 % ДИ 1,51–19,67), $p < 0,05$). Диагностическая значимость вышеуказанных показателей ММП-9 и соотношения ТИМП-1/ММП-9 была следующей: чувствительность 72,7 %

и 63,6 %, специфичность 65,5 % и 75,7 %, положительная предсказательная ценность 13,6 % и 16,3 %, отрицательная предсказательная ценность 97,0 % и 96,6 %, точность 66,0 % и 74,8 % соответственно. Ранее отмечено, что в обнаружении тромбоза воротной вены у больных циррозом печени содержание ADAMTS-13 в крови менее 0,621 нг/мл имело чувствительность 71,4 % и специфичность 62,5 % (AUC 0,662) [6], а её активность ниже 18,8 % характеризовалась большей чувствительностью и специфичностью (81,8 % и 97,0 % соответственно, AUC 0,913) [7].

Заключение. У пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены наблюдается умень-

шение концентрации матриксной металлопротеиназы-9 в крови и увеличение величин соотношения ТИМП-1/ММП-9, характеризующие связь сниженной экспрессии металлопротеиназ с тромботическими осложнениями цирроза печени. Повышенный риск тромбоза воротной вены при циррозе печени связан с величинами матриксной металлопротеиназы-9 менее 103 нг/мл и соотношения ТИМП-1/ММП-9 выше 7,4 у.е., которые могут рассматриваться в качестве возможных предикторов его возникновения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Boccatonda A., Gentilini S., Zanata E., Simion C., Serra C. [et al.]. Portal vein thrombosis: state-of-the-art review. *J. Clin. Med.* 2024;13:1517. <https://doi.org/10.3390/jcm13051517>
2. Ягода А. В., Корой П. В., Байсаева Л. С., Дудов Т. Р. Тромбоз воротной вены при циррозе печени. Часть 1: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, влияние на прогноз. *Архивъ внутренней медицины.* 2024;14(3):165-172. [Yagoda A. V., Koroy P. V., Baisaeva L. S., Dudov T. R. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. Part 1: epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, impact on prognosis. *Arhiv vnutrennej mediciny. – The Russian Archives of Internal Medicine.* 2024;14(3):165-172. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-3-165-172>
3. 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>
4. Yu Q., Li K., Xu Y., Chu H., Zhang H. [et al.]. The expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the vein wall following superficial venous thrombosis. *Phlebology.* 2022;37(1):63-71. <https://doi.org/10.1177/02683555211043332>
5. Zhang T., Li Q., Wang L., Li G. Expression variations and clinical significance of MMP-1, MMP-2 and inflammatory factors in serum of patients with deep venous thrombosis of lower extremity. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(1):181-186. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6922>
6. Abdel-Atti E. A., Bedair H. M., Elgendy M. A. A., Allah A. N. A. A. G. Study the relation of portal vein thrombosis and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-13 level in patients with liver cirrhosis. *J. Pharmac. Neg. Res.* 2022;13(9):7517-7525. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.882>
7. Suzuki J., Namisaki T., Takya H., Kaji K., Nishimura N. [et al.]. ADAMTS-13: a prognostic biomarker for portal vein thrombosis in Japanese patients with liver cirrhosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:2678. <https://doi.org/10.3390/ijms25052678>
8. De Franciscis S., Gallelli L., Amato B., Butrico L., Rossi A. [et al.]. Plasma MMP and TIMP evaluation in patients with deep venous thrombosis: could they have a predictive role in the development of post-thrombotic syndrome? *Int. Wound J.* 2016;13:1237-1245. <https://doi.org/10.1111/iwj.12489>

Поступила 23.04.2024

Сведения об авторах:

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

Байсаева Лалита Сидиковна, старший лаборант кафедры;
тел.: +78652713537; e-mail: semper_e@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0001-4146-3437>

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры;
тел.: +78652713537; e-mail: paule75@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: +78652295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>