



## Диагностическая значимость матричных металлопротеиназ в прогнозировании однолетней летальности при циррозе печени

Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355017, Россия)

**Для цитирования:** Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. Диагностическая значимость матричных металлопротеиназ в прогнозировании однолетней летальности при циррозе печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 107–113. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-107-113

### ✉ Для переписки:

Дудов

Темирлан

Русланович

[timur222123@mail.ru](mailto:timur222123@mail.ru)

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии

## Резюме

**Цель исследования.** Изучить способность матричных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в сочетании с маркерами печеночной патологии прогнозировать однолетнюю летальность у больных циррозом печени.

**Материалы и методы.** В динамике одного года наблюдения обследовано 159 пациентов с циррозом печени. Оценивалась первичная конечная точка: смерть от любых причин. Методом иммуноферментного анализа определялось содержание в крови ММП-1, ММП-9, ТИМП-1.

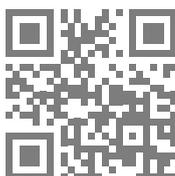
**Результаты.** Однолетняя летальность составила 8,5% и была связана со значениями шкалы Child-Pugh  $\geq 8$  баллов, С-реактивного белка  $\geq 15,5$  мг/л, СОЭ  $\geq 12$  мм/час, гаммаглутамилтранспептидазы  $\geq 124$  ед/л, протромбинового индекса  $\leq 77\%$ , альбумина  $\leq 30$  г/л, с концентрацией в крови ММП-1  $\geq 24,2$  нг/мл, ММП-9  $\geq 331$  нг/мл, величинами соотношений ТИМП-1/ММП-1  $\leq 19,4$  у.е., ТИМП-1/ММП-9  $\leq 2,4$  у.е., с алкогольной этиологией, наличием мезенхимально-воспалительного синдрома и асцита 2–3-й степени. По данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами однолетней смертности при циррозе печени были шкала Child-Pugh и соотношение ТИМП-1/ММП-9. Комбинация этих признаков в прогнозировании летального исхода имела чувствительность 92,3% и специфичность 84,3%.

**Заключение.** Таким образом, сниженное соотношение ТИМП-1/ММП-9 наряду с увеличенными показателями шкалы Child-Pugh являются предикторами однолетней летальности у больных циррозом печени, что обусловлено участием матричной металлопротеиназы-9 в воспалении и сосудистом ремоделировании.

**Ключевые слова:** цирроз печени, матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ, шкала Child-Pugh, прогноз, однолетняя летальность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MEFISW



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-107-113>

# Diagnostic significance of matrix metalloproteinases in predicting one-year mortality in liver cirrhosis

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

Stavropol State Medical University (310, Mira str., Stavropol, 355017, Russia)

**For citation:** Yagoda A.V., Koroy P.V., Dudov T.R. Diagnostic significance of matrix metalloproteinases in predicting one-year mortality in liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 107–113. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-107-113

✉ **Corresponding author:**

**Temirlan R. Dudov**  
timur222123@mail.ru

**Alexander V. Yagoda**, Honored Worker of Science of Russian Federation, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0002-5727-1640, Scopus Author ID: 7007153293, Researcher ID: B-5336-2017

**Pavel V. Koroy**, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000-0001-6392-8461, Scopus Author ID: 56288630200, Researcher ID: HKV-4451-2023

**Temirlan R. Dudov**, Assistant of Department of Hospital Therapy; ORCID: 0009-0006-7244-3507

## Summary

**Aim of the investigation.** To study the significance of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in combination with markers of liver pathology in predicting one-year mortality in patients with liver cirrhosis.

**Materials and methods.** Over the course of one year of follow-up, 159 patients with liver cirrhosis aged 26 to 64 years were examined. The primary endpoint was assessed: death from any cause. The blood levels of MMP-1, MMP-9, and TIMP-1 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** One-year mortality was 8.5% and it was associated with parameters of Child-Pugh score  $\geq 8$  points, C-reactive protein  $\geq 15.5$  mg/l, ESR  $\geq 12$  mm/hour, gammaglutamyltranspeptidase  $\geq 124$  u/l, prothrombin index  $\leq 77\%$ , albumin  $\leq 30$  g/l, MMP-1  $\geq 24.2$  ng/ml, MMP-9  $\geq 331$  ng/ml, TIMP-1/MMP-1  $\leq 19.4$ , TIMP-1/MMP-9  $\leq 2.4$ , with the presence of alcoholic etiology, inflammatory syndrome, ascites 2–3rd degree. According to multivariate regression analysis, the independent factors of one-year mortality in liver cirrhosis were Child-Pugh score and TIMP-1/MMP-9 ratio. The combination of these signs in predicting a lethal outcome had a sensitivity of 92.3% and a specificity of 84.3% (AUC 0.890).

**Conclusion.** Thus, Child-Pugh score and TIMP-1/MMP-9 ratio are predictors of one-year mortality in patients with liver cirrhosis, which reflects the severity of liver damage and the development of complications, as well as due to the participation of MMP-9 in inflammation and vascular remodeling.

**Keywords:** liver cirrhosis, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, Child-Pugh score, prognosis, one-year mortality

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Цирроз печени (ЦП) является финальной, практически необратимой стадией хронических заболеваний печени и характеризуется возникновением прогностически неблагоприятных осложнений – асцита, варикозного кровотечения, печеночной энцефалопатии и комы, гепатоцеллюлярной карциномы. Заболеваемость циррозом печени в мире составляет более 2 миллионов человек в год (25,35 случаев на 100 000 населения) [1]. В последние десятилетия этиология болезни претерпевает изменения в виде снижения случаев вирусного цирроза и увеличения доли цирроза в исходе алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени [2, 3].

Являясь одной из главных причин увеличенной заболеваемости и летальности при патологии печени, цирроз занимает 11–12-е место среди причин смертности в мире (2–4% смертей) и ежегодно приводит к 1,5–2 миллионам летальных исходов [1, 2, 4, 5]. Это обусловлено, в том числе ограниченными возможностями в проведении трансплантации печени из-за противопоказаний или дефицита органов. Повышенная смертность преимущественно ассоциирована с вирусным (49,11%) или алкогольным (24,9%) циррозами, только 9,2% летальных случаев возникали на фоне цирроза в исходе неалкогольного стеатогепатита [1].

Основным инструментом в оценке прогноза и потребности в трансплантации при ЦП являются шкалы MELD (предикция трехмесячной выживаемости) и Child-Pugh (оценка одно- и двухлетней летальности). Согласно шкале Child-Pugh однолетняя выживаемость колеблется от 100% при классе А до 45% в случаях класса С. Однако прогностическая ценность шкал ограничена наличием в шкале Child-Pugh субъективных компонентов (асцита, печеночной энцефалопатии), зависящих от оценки врача, применения диуретиков, лактулозы; неспособностью показателя международного нормализованного отношения (МНО) точно отражать коагулопатию, особенно при алкогольном или холестатическом циррозе; варьированием величин МНО в различных лабораториях; недооценкой риска у женщин по шкале MELD из-за более низких референсных значений креатинина [6, 7]. В связи с этим погрешность в оценке выживаемости, например шкалы MELD, может достигать 15–20% [8].

Прогрессирование цирроза сопряжено с избыточным накоплением соединительной ткани в паренхиме печени, развивающимся из-за повышенной активности звездчатых клеток, связанным с ней снижением синтеза матричных

металлопротеиназ (ММП) и усилением экспрессии их тканевых ингибиторов (ТИМП) [9]. Взаимосвязь ММП и ТИМП с прогнозом у пациентов с циррозом печени практически не изучалась, хотя имеются данные об увеличении их сывороточного содержания при неблагоприятных вариантах болезни [10–13]. Вместе с тем, не исключается снижение плазменных уровней ММП-2 в случаях цирроза печени классов В/С по Child-Pugh [11] или предполагается отсутствие связи ММП и ТИМП с тяжестью заболевания [11, 13].

Информация о диагностической значимости металлопротеиназ и их ингибиторов в прогнозировании летальных исходов у пациентов с циррозом печени отсутствует. В связи с этим выявление предикторов смертности при циррозе печени представляет большой практический интерес, позволяя стратифицировать больных с неблагоприятным, в целом, прогнозом, оптимизировать лечебные и диспансерные мероприятия.

**Цель исследования** – изучение прогностической роли показателей матричных металлопротеиназ в совокупности с традиционными клинико-лабораторными параметрами печеночной патологии в отношении однолетней летальности у больных циррозом печени.

## Материалы и методы

В исследование включено 159 пациентов с циррозом печени (33,3% женщин, 66,7% мужчин) в возрасте от 26 до 64 лет (51 (45; 57) лет). Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; вирусный или алкогольный цирроз печени; возраст больных старше 18 лет. Критерии исключения: патология печени иной этиологии; острые и хронические в периоде обострения соматические заболевания; наркотическая зависимость; психические заболевания; беременность и лактация; злокачественные новообразования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета.

У 56,0% больных диагностирован вирусный цирроз, у 44,0% – алкогольный, который в 13 случаях сочетался с тяжелым алкогольным гепатитом. Средние значения шкалы Child-Pugh составили 8 (6; 10) баллов, шкалы MELD – 9 (7; 11) баллов. Класс А по Child-Pugh наблюдался у 31,5% пациентов, класс В – у 42,1%, класс С – у 26,4%. Гиперсплиенизм, варикозное расширение вен пищевода, асцит и печеночная энцефалопатия обнаружены в 78,0%, 75,5%, 57,9% и 52,2% случаев соответственно.

У всех пациентов в течение года проспективно изучалась взаимосвязь показателей с исходами заболевания. Оценивалась первичная конечная

точка: смерть от любых причин. В анализ были включены демографические данные, этиология, маркеры биохимических синдромов патологии печени, осложнения портальной гипертензии, значения шкал Child-Pugh, MELD. В сыровотке крови также определяли концентрацию ММП-1 («RayBiotech», США), ММП-9 («Bender MedSystems GmbH», Австрия), ТИМП-1 («Aviscera Bioscience», США).

Результаты были статистически обработаны (StatTech v. 4.2.5; ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные показатели – в виде процентных долей. Различия оценивались с помощью критерия Манна-Уитни или критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Определяли отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ), рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp), положительную (PPV) и отрицательную (NPV) предсказательную ценность, точность (Ac). Для построения математической модели использовали метод логистического регрессионного анализа; информативность модели оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC). Статистически значимыми считали различия в случаях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Отклик за однолетний период наблюдения составил 96,2%; 3,8% пациентов выбыли из исследования из-за отсутствия контакта. Летальный исход в течение года после обследования развился у 8,5% больных. Медиана времени смерти составила 7 (5;

9) мес. Основные причины однолетней летальности включали: печеночно-почечную недостаточность, печеночную кому (46,1%), кровотечение из вен пищевода (30,8%), инфекционные осложнения (15,4%), другие причины (7,7%).

**Таблица 1**

Взаимосвязь клинико-лабораторных маркеров цирроза печени и показателей ММП и ТИМП с однолетней летальностью

**Примечание:** количественные данные представлены в виде Me (Q1; Q3), категориальные данные – в виде %;

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между группами больных;

<sup>1</sup> –  $p = 0,053$ ;

<sup>2</sup> –  $p = 0,056$  (критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, критерий Манна-Уитни).

Показатели	Больные циррозом печени, n=153	
	летальный исход -, n=140	летальный исход +, n=13
Пол (женщины/мужчины,%)	32,9/67,1	30,8/69,2
Возраст (лет)	52 (45; 57)	50 (41,5; 54,5)
Этиология (алкогольный / вирусный,%)	40,7/59,3 *	76,9/23,1
Тяжелый алкогольный гепатит (%)	19,3	20
Вирусы (B/D/C,%)	9,6/13,3/77,1	33,3/0/66,7
АсАТ (ед/л)	52,45 (32,35; 95,0)	48,39 (26,77; 72,35)
АлАТ (ед/л)	37,1 (23,7; 86,05)	34,0 (17,3; 40,04)
ГГТ (ед/л)	79,5 (44,3; 160,8) <sup>1</sup>	143,9 (64,65; 319,35)
Щелочная фосфатаза (ед/л)	300,0 (233,0; 404,1)	273,0 (211,08; 314,5)
Общий билирубин (мкмоль/л)	26,8 (16,46; 43,4)	47,1 (18,1; 50,7)
Прямой билирубин (мкмоль/л)	11,6 (6,5; 24,7)	22,5 (4,8; 32,6)
СОЭ (мм/час)	15 (7; 29) *	23 (13,5; 31)
С-реактивный белок (мг/л)	3,48 (0; 12,2) *	20,39 (10,95; 29,52)
Фибриноген (г/л)	2,38 (1,99; 2,97)	2,46 (1,79; 2,93)
Альбумин (г/л)	36,15 (31,75; 40,45) *	30,0 (26,39; 33,35)
Протромбиновое время (сек)	14,85 (13,1; 16,55)	16,0 (14,6; 17,25)
Протромбиновый индекс (%)	79,0 (71,0; 88,5) *	69,0 (63,5; 73,0)
МНО	1,33 (1,18; 1,5)	1,4 (1,27; 1,48)
Общий холестерин (ммоль/л)	4,09 (3,42; 4,9)	4,61 (4,33; 5,29)
Тромбоциты ( $\times 10^9$ /л)	103,0 (67,0; 156,5)	142,0 (80,5; 149,0)
Умеренная/высокая биохимическая активность (%)	27,9	23,1
Мезенхимально-воспалительный синдром (%)	58,6 *	92,3
Холестатический синдром (%)	37,9	46,2
Классы В/С по Child-Pugh (%)	66,4	92,3
Индекс Child-Pugh (баллы)	7,0 (6,0; 9,5) *	9,0 (8,0; 10,5)
Индекс MELD (баллы)	9,0 (7,0; 11,0)	11,0 (8,0; 11,0)
Суб-/декомпенсированная портальная гипертензия (%)	65,0	92,3
Расширение вен пищевода 2–3-й степени (%)	50,7	69,2
Асцит 2–3-й степени (%)	37,9 <sup>2</sup>	69,2
Печеночная энцефалопатия 2–3-й степени (%)	6,4	23,1
Гиперсплинизм (%)	78,6	76,9
Предшествующее кровотечение из вен пищевода (%)	12,1	7,7
ТИМП-1 (нг/мл)	603,0 (550,0; 724,0)	662,0 (572,0; 743,0)
ММП-1 (нг/мл)	23,1 (10,78; 41,28) *	38,55 (28,55; 62,5)
ММП-9 (нг/мл)	130,5 (80,35; 237,0) *	767,0 (378,5; 1535,0)
ТИМП-1/ММП-1 (у.е.)	26,6 (14,25; 52,8) *	15,4 (7,65; 18,8)
ТИМП-1/ММП-9 (у.е.)	4,68 (2,75; 7,7) *	0,8 (0,2; 1,75)

У пациентов с летальным исходом, развившимся в течение года наблюдения, изначально отмечались более высокие величины шкалы Child-Pugh, показателей СОЭ, С-реактивного белка, более низкие значения сывороточного альбумина и протромбинового индекса; чаще встречались алкогольная этиология цирроза, мезенхимально-воспалительный синдром. У этих больных исходно наблюдались более высокие уровни ММП-1 и ММП-9 в крови и соответственно более низкие соотношения ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 (табл. 1).

Повышенный шанс однолетней летальности был связан со значениями шкалы Child-Pugh  $\geq 8$  баллов, С-реактивного белка  $\geq 15,5$  мг/л, СОЭ  $\geq 12$  мм/час, протромбинового индекса  $\leq 77\%$ , альбумина  $\leq 30$  г/л, гаммаглутамилтранспептидазы  $\geq 124$  ед/л,

с наличием мезенхимально-воспалительного синдрома, асцита 2–3-й степени, с алкогольной этиологией процесса. Концентрация в крови ММП-1, превышающая 24,2 нг/мл, ММП-9 выше 331 нг/мл, величины соотношений ТИМП-1/ММП-1 менее 19,4 у.е., ТИМП-1/ММП-9 ниже 2,4 у.е. также ассоциировались с увеличенным риском смертности за этот период наблюдения (табл. 2).

Максимальная площадь под кривой выявлялась в случаях показателей ММП-9 ( $0,86 \pm 0,06$ ), соотношения ТИМП-1/ММП-9 ( $0,85 \pm 0,06$ ), С-реактивного белка ( $0,78 \pm 0,07$ ), шкалы Child-Pugh ( $0,74 \pm 0,08$ ), протромбинового индекса ( $0,71 \pm 0,08$ ). Величины чувствительности и специфичности составили соответственно для ММП-9 (92,3%, 84,3%), ТИМП-1/ММП-9 (92,3%, 79,3%), С-реактивного белка (76,9%,

Таблица 2  
 Диагностическая значимость маркеров цирроза печени и показателей ММП в предикции однолетней летальности  
**Примечание:**  
 \* –  $p < 0,05$  (критерий отношения шансов).

Показатели	ОШ (95% ДИ)	AUC (M±SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
Алкогольная этиология	4,9 (1,3–18,4) *	0,52±0,08	76,9	59,3	14,9	96,5	60,8
ГГТ ≥124 ед/л	4,1 (1,2–13,9) *	0,66±0,08	69,2	64,4	15,8	95,6	64,9
СОЭ ≥12 мм/час	9,0 (1,1–71,5) *	0,68±0,08	92,3	43,0	13,5	98,3	47,3
С-реактивный белок ≥15,5 мг/л	12,2 (3,1–47,2) *	0,78±0,07	76,9	78,5	25,6	97,2	78,4
Альбумин ≤30 г/л	4,7 (1,5–15,0) *	0,70±0,08	53,8	80,0	20,0	94,9	77,8
Протромбиновый индекс ≤77%	6,5 (1,4–30,6) *	0,71±0,08	84,6	54,3	14,7	97,4	56,9
Мезенхимально-воспалительный синдром	8,5 (1,1–67,1) *	0,32±0,07	92,3	41,4	12,8	98,3	45,8
Индекс Child-Pugh ≥8 баллов	12,7 (1,6–100,4) *	0,74±0,08	92,3	51,4	15,0	98,6	54,9
Асцит 2–3-й степени	3,7 (1,1–12,6) *	0,53±0,08	69,2	62,1	14,5	95,6	62,7
ММП-1 ≥24,2 нг/мл	13,45 (1,7–106,29) *	0,70±0,08	92,3	52,9	15,4	98,7	56,2
ММП-9 ≥331 нг/мл	64,36 (7,96–520,46) *	0,86±0,06	92,3	84,3	35,3	99,2	85,0
ТИМП-1/ММП-1 ≤19,4 у.е.	4,45 (1,3–15,22) *	0,67±0,08	69,2	66,4	16,1	95,6	66,7
ТИМП-1/ММП-9 ≤2,4 у.е.	45,93 (5,74–367,85) *	0,85±0,06	92,3	79,3	29,3	99,1	80,4

78,5%), шкалы Child-Pugh (92,3%, 51,4%), для протромбинового индекса (84,6%, 54,3%) (табл. 2).

С помощью многофакторного регрессионного анализа оценены предикторы однолетней смертности. В анализ включены факторы, которые были связаны с повышенной вероятностью неблагоприятного прогноза (этиология цирроза, величины гаммаглутамилтранспептидазы, СОЭ, С-реактивного белка, альбумина, протромбинового индекса, шкалы Child-Pugh, наличие мезенхимально-воспалительного синдрома, асцита 2–3-й степени, сывороточные уровни ММП-1, ММП-9, величины соотношений ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9).

По данным логистической регрессии, независимыми предикторами однолетней летальности при циррозе печени были показатели шкалы Child-Pugh (ОШ 1,396; 95% ДИ 1,058–1,842) и соотношения ТИМП-1/ММП-9 (ОШ 0,569; 95% ДИ 0,391–0,829). Шансы летального исхода в течение года наблюдения увеличивались в 1,396 раза при повышении индекса Child-Pugh на 1 балл и уменьшались в 1,757 раза при росте соотношения ТИМП-1/ММП-9 на 1 у.е.

## Обсуждение

Таким образом, однолетняя летальность у больных циррозом печени составила 8,5%, что несколько ниже, чем в других исследованиях (13,8–22%) [6, 14]. Неблагоприятный прогноз был связан с показателями воспаления и гепатоцеллюлярной недостаточности, с увеличенным содержанием матриксных металлопротеиназ в крови, алкогольной этиологией процесса, декомпенсированной портальной гипертензией.

Ранее уже была отмечена взаимосвязь этиологии заболевания с исходами: максимальные показатели смертности наблюдались при алкогольном циррозе независимо от класса по Child-Pugh [6, 15]. У больных, имевших неблагоприятный прогноз, исходно определялись более высокие показатели аминотрансфераз, общего билирубина, мочевины, креатинина, протромбинового времени, МНО, лейкоцитов,

Выявленная закономерность демонстрировалась следующим регрессионным уравнением:

$$z = -0,564 \times X_{\text{ТИМП-1/ММП-9}} + 0,334 \times X_{\text{Шкала Child-Pugh}} - 3,620,$$

где  $z$  – целевая функция,  $X_{\text{ТИМП-1/ММП-9}}$  – показатели соотношения ТИМП-1/ММП-9 (у.е.),  $X_{\text{Шкала Child-Pugh}}$  – показатели шкалы Child-Pugh (баллы),  $-3,620$  – константа регрессии,  $-0,564$ ;  $0,334$  – коэффициенты регрессии.

Вероятность развития однолетней смертности при циррозе печени рассчитывалась по формуле:

$$p = 1: (1 + e^{-z}),$$

где  $e$  – основание натурального логарифма, равное 2,72,  $p$  – вероятность однолетней летальности.

Манифестация смерти в течение года прогнозировалась при пороговых значениях  $p \geq 0,111$ . Показатели диагностической значимости  $p \geq 0,111$  составили: чувствительность – 92,3%, специфичность – 84,3%, положительная предсказательная ценность – 35,3%, отрицательная предсказательная ценность – 99,2%, точность – 85,0%. Регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) и характеризовалась очень хорошим качеством: площадь под ROC-кривой –  $0,890 \pm 0,060$  (95% ДИ: 0,771–1,000).

моноцитов, шкал Child-Pugh, MELD и CLIF-SOFA, а также более низкие уровни альбумина, соотношения лимфоциты/моноциты. В этой группе пациентов чаще встречались осложнения портальной гипертензии и гепатоцеллюлярная карцинома [7, 16, 17].

Повышенный риск трехмесячной летальности при ЦП был ассоциирован с классами В-С по Child-Pugh, значениями шкал MELD  $\geq 20,49$  баллов, CLIF-SOFA  $\geq 5$ , соотношения лимфоциты/моноциты  $\leq 1,66$ ; их диагностическая точность достигала 69,29–77,14% [7]. Факторами риска двухлетней смертности являлись мужской пол, величины билирубина, альбумина, МНО [16]. По некоторым данным, шкала Child-Pugh хорошо предсказывала трехмесячную (точность 77,14%, AUC 0,792), однолетнюю (AUC 0,753) и двухлетнюю (AUC 0,697) летальность при циррозе печени [6, 7], однако в нашем исследовании

точность шкалы в отношении однолетней смертности была ниже (54,9%, AUC 0,74).

Влияние на прогноз повышенных значений СОЭ и С-реактивного белка, вероятно, обусловлено негативной ролью различных инфекций и вытекающих из них эндотоксемии, воспаления и оксидативного стресса, ответственных за декомпенсацию цирроза и развитие примерно 30–45,5% смертей [16, 18]. Связь тяжелого асцита с исходами цирроза печени может объясняться высокой частотой развития спонтанного бактериального перитонита на фоне бактериальной транслокации и дисфункции иммунной системы [19].

Данные источников свидетельствуют о сопряженности системы матриксных металлопротеиназ со шкалами Child-Pugh и MELD [10–13], с тяжестью портальной гипертензии [10, 20], асцитом [10, 12, 20], печеночной энцефалопатией [10, 12, 20, 21], расширением и кровотечением из вен пищевода [20, 22], с поражением почек [23]. Однако эта взаимосвязь регистрировалась не всегда [11–13, 24]. Сывороточное содержание матриксной металлопротеиназы-7 в крови прогнозировало необходимость в трансплантации печени при билиарной атрезии [24], а высокие уровни матриксной металлопротеиназы-9 в крови были ассоциированы с ростом в 3,5 раза риска двухлетней летальности у больных инфарктом миокарда [25].

На основании данных многофакторного регрессионного анализа в нашем исследовании установлены факторы, ассоциированные с однолетней летальностью, – увеличенные значения шкалы Child-Pugh и сниженные показатели соотношения ТИМП-1/ММП-9.

По данным логистической регрессии, независимыми предикторами трехмесячной летальности при ЦП выступали: сниженное соотношение лимфоцитов/моноцитов и повышенные величины лейкоцитов, шкал CLIF-SOFA, Child-Pugh, MELD [7, 17, 26]. Чувствительность и специфичность комбинации показателей лейкоцитов, шкал Child-Pugh и MELD в отношении трехмесячной смертности составила 81,6% и 85,1% (AUC 0,921) [17]. По данным многофакторного

анализа, предиктивной значимостью в отношении двухлетней выживаемости у больных циррозом печени обладали также сывороточные уровни альбумина и билирубина, значения шкалы Child-Pugh более 7 баллов и шкалы MELD более 9 баллов [16]. При этом чувствительность и специфичность шкал Child-Pugh (83,67% и 76,47%, AUC 0,858) и MELD (77,08% и 76,47%, AUC 0,875) были несколько ниже [16], чем в предложенной нами формуле (92,3% и 84,3%, AUC 0,890).

Ассоциация шкалы Child-Pugh с прогнозом при ЦП, безусловно, определяется интегральностью показателя, включающего маркеры гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии, и отражающего тяжесть повреждения печени и осложнения (асцит, печеночную энцефалопатию, варикозные кровотечения) – основные индикаторы летального исхода [16, 17].

В основе причинной взаимосвязи с летальностью сниженных значений соотношения ТИМП-1/ММП-9 (фактически гиперпродукции ММП-9) лежит способность матриксной металлопротеиназы-9 в случаях печеночной недостаточности вызывать повреждение головного мозга [21] или обусловленную эндотоксемией кардиоваскулярную дисфункцию [27]. Участвуя в сосудистом ремоделировании, ММП-9 может приводить к нарушениям портального кровотока [28] и повышению риска кровотечений из вен пищевода [22], и в целом – к прогрессированию цирроза, усиленная воспалением в печени через стимуляцию миграции лейкоцитов и активности цитокинов [29, 30].

Безусловно, результаты исследования имеют ограничения, включающие небольшой размер выборки, выполнение в рамках одного центра. В связи с потерей части пациентов для наблюдения данные необходимо интерпретировать с осторожностью, хотя основные характеристики выбывших больных не отличались от включенных в финальный анализ. Необходимы дальнейшие проспективные мультицентровые исследования для оценки валидности разработанных нами индикаторов смертности у пациентов с циррозом печени.

## Заключение

Показатели шкалы Child-Pugh и соотношение ТИМП-1/ММП-9 являются независимыми факторами риска однолетней летальности при циррозе печени. Их ассоциация с неблагоприятным прогнозом отражает тяжесть повреждения печени и развитие осложнений, а также обусловлена участием матриксных металлопротеиназ в процессах воспаления, сосудистого ремоделирования

и в поражении других органов, что способствует прогрессированию заболевания. Комбинация шкалы Child-Pugh и соотношения ТИМП-1/ММП-9 обладает высокой точностью в предикции однолетней смертности при циррозе, что позволяет использовать ее в качестве дополнительного критерия при решении вопроса о сроках выполнения трансплантации печени.

## Литература | References

1. Wu X.-N., Xue F., Zhang N. et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. *BMC Public Health*. 2024; 24: 363. doi: 10.1186/s12889-024-17948-6.
2. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol*. 2019; 70: 151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
3. Sepanlou S. G., Safiri S., Bisignano C. et al. 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 (3): 245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
4. Cheemerla S., Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2021; 17 (5): 365–370. doi: 10.1002/cld.1061.

5. Ye F., Zhai M., Long J. et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: results from the global burden of disease study. *Front. Public Health.* 2022; 10: 909455. doi: 10.3389/fpubh.2022.909455.
6. Hagström H., Lindfors A., Holmer M. et al. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021; 56 (6): 727–732. doi: 10.1080/00365521.2021.1912167.
7. Mallik M., Singhai A., Khadanga S. et al. The significant morbidity and mortality indicators in patients of cirrhosis. *Cureus.* 2022; 14 (1): e21226. doi: 10.7759/cureus.21226.
8. Peng Y., Qi X., Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e2877. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
9. Koroy P.V., Dudov T.R., Yagoda A.V., Sarithala V.J. Matrix metalloproteinases: the role in evolution of liver diseases. *Medical News of North Caucasus.* 2023; 18 (2): 219–225. doi: 10.14300/mnnc.2023.18052.
10. 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. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2023.18086.  
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: 10.14300/mnnc.2023.18086.
11. Huang C.-Y., Tseng K.-C., Lin M.-N. et al. 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. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202932.
12. Metwally K., Fouad T., Shible N. et al. Metalloproteinase inhibitor-1 closely correlates with the severity of liver disease in Egyptian patients. *J. Liver Disease Transplant.* 2017; 6 (4): 1000157. doi: 10.4172/2325-9612.1000157.
13. Prystupa A., Boguszewska-Czubar A., Bojarska-Junak A. 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. doi: 10.5604/12321966.1152088.
14. Nilsson E., Anderson H., Sargenti K. et al. Clinical course and mortality by etiology of liver cirrhosis in Sweden: a population based, long-term follow-up study of 1317 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019; 49: 1421–1430. doi: 10.1111/apt.15255.
15. Petkau V. V., Bessonova E.N., Breder V.V., Karimova A.A. Overall survival of patients with liver cirrhosis. *Medical News of North Caucasus.* 2023; 18 (3): 257–260. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2023.18060.  
Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Бредер В.В. и др. Общая выживаемость пациентов с циррозом печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023; 18 (3): 257–260. doi: 10.14300/mnnc.2023.18060.
16. 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.
17. Hasan I., Nababan S.H. H., Handayu A.D. et al. Scoring system for predicting 90-day mortality of in-hospital liver cirrhosis patients at Cipto Mangunkusumo Hospital. *BMC Gastroenterology.* 2023; 23: 190. doi: 10.1186/s12876-023-02813-4
18. Kartoun U., Corey K.E., Simon T.G. et al. The MELD-Plus: a generalizable prediction risk score in cirrhosis. *PLoS ONE.* 2017; 12 (10): e0186301. doi: 10.1371/journal.pone.0186301.
19. 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. doi: 10.2147/HMER.S164250.
20. Lam S., Singh R., Dillman J.R. 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. doi: 10.1002/hep4.1589.
21. Hori T., Uemoto S., Walden L.B. 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. doi: 10.1111/hepr.12161.
22. Kwon O. S., Jung H.S., Bae K.S. et al. Increased serum activity of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute variceal bleeding. *Gut Liver.* 2012; 6 (2): 249–255. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.249.
23. Irvine K.M., Okano S., Patel P.J.L. 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. doi: 10.1038/s41598-021-82315-z.
24. Wu J.-F., Jeng Y.-M., Chen H.-L. 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.006.
25. Somuncu M. U., Pusuroglu H., Karakurt H. et al. The prognostic value of elevated matrix metalloproteinase-9 in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a two-year prospective study. *Rev. Port. Cardiol.* 2020; 39 (5): 267–276. doi: 10.1016/j.repc.2019.09.011.
26. Zhu S., Waili Y., Qi X. et al. Lymphocyte-monocyte ratio at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29: 31–35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000767.
27. 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. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.08.030.
28. Yan L., Wang J., Hu X. 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. doi: 10.1177/0268355519842432.
29. Yagoda A. V., Koroy P.V., Dudov T.R. Matrix metalloproteinases and morphological features in chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023; 218 (10): 153–159. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159.  
Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. Матриксные металлопротеиназы и морфологическая картина при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023; 218 (10): 153–159. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-153-159.
30. 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. doi: 10.1002/hep.30169.