



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-216-225

УДК 616.36-092.577.15

EDN: QKHGQS

**А.В. Ягода, П.В. Корой, Т.Р. Дудов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ставрополь, Россия

НЕИНВАЗИВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

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

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

A Noninvasive Predictors of Significant Histological Activity in Chronic Liver Diseases: The Role of Matrix Metalloproteinases

Резюме

Цель исследования: изучение прогностической значимости клинико-лабораторных маркеров печеночной патологии, в том числе компонентов системы матриксных металлопротеиназ (ММП), для выявления умеренной/выраженной активности при хронических заболеваниях печени (ХЗП). **Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов ХЗП вирусной или алкогольной этиологии в возрасте от 18 до 64 лет. Минимальная (индекс гистологической активности — ИГА 1-3 балла), слабовыраженная (ИГА 4-8 баллов), умеренная (ИГА 9-12 баллов) и выраженная морфологическая активность (ИГА более 12 баллов) выявлялись в 19 (25,0%), 34 (44,7%), 14 (18,4%) и 9 (11,9%) случаев соответственно. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание в крови ММП-1, ММП-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. **Результаты.** По данным многофакторной логистической регрессии, умеренная/выраженная гистологическая активность ХЗП была ассоциирована с показателями γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) (отношение шансов (ОШ) 1,016; 95 % доверительный интервал (ДИ) (1,006-1,024), $p=0,001$), международного нормализованного отношения (МНО) (ОШ 1,079; 95 % ДИ (1,028-1,132), $p=0,002$), соотношения ТИМП-1/ММП-9 (ОШ 0,554; 95 % ДИ (0,380-0,809), $p=0,002$). Комбинация этих параметров имела чувствительность 82,6 %, специфичность 92,5 % и точность 89,5 % в выявлении ИГА 9 и более баллов. **Заключение.** Увеличенные значения ГГТ и МНО, а также сниженное соотношение ТИМП-1/ММП-9 являются независимыми факторами риска умеренной/выраженной гистологической активности при ХЗП, что обусловлено их участием в процессах печеночного воспаления.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гистологическая активность, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, γ -глутамилтранспептидаза, международное нормализованное отношение

Конфликт интересов

Соавтор статьи Ягода А.В. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Ягода А.В. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 100 от 17.06.2020 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статья получена 25.10.2024 г.

Одобрена рецензентом 03.02.2025 г.

Принята к публикации 21.03.2025 г.

Для цитирования: Ягода А.В., Корой П.В., Дудов Т.Р. НЕИНВАЗИВНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОЙ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(3): 216-225. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-216-225. EDN: QKHGQS

Abstract

Aim of investigation. To study the prognostic significance of clinical and laboratory markers of liver pathology, including components of the matrix metalloproteinase (MMP) system, to identify moderate/significant activity in chronic liver diseases (CLD). **Materials and methods.** 76 patients with CLD of viral or alcoholic etiology aged from 18 to 64 years were examined. Minimal (histological activity index — HAI 1-3 points), minor (HAI 4-8 points), moderate (HAI 9-12 points) and significant morphological activity (HAI more than 12 points) were detected in 19 (25.0 %), 34 (44.7 %), 14 (18.4 %) and 9 (11.9 %) of cases, respectively. Enzyme immunoassay was used to determine the blood levels of MMP-1, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1), and the of TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/MMP-9 was calculated. **Results.** According to multivariate logistic regression data, moderate/significant histological activity of CLD was associated with γ -glutamyltranspeptidase (GGT) (odds ratio (OR) 1.016; 95 % confidence interval (CI) (1.006-1.024), $p=0.001$), international normalized ratio (INR) (OR 1.079; 95 % CI (1.028-1.132), $p=0.002$), and TIMP-1/MMP-9 ratio (OR 0.554; 95 % CI (0.380-0.809), $p=0.002$). The combination of these parameters had sensitivity of 82.6 %, specificity of 92.5 % and accuracy of 89.5 % in detecting HAI of 9 or more points. **Conclusion.** The increased values of GGT and INR, as well as a reduced ratio of TIMP-1/MMP-9, are independent risk factors for moderate/significant histological activity in CLD, due to their participation in the processes of hepatic inflammation.

Key words: chronic liver diseases, histological activity, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, γ -glutamyltranspeptidase, international normalized ratio

Conflict of interests

Co-author of the article Yagoda A.V. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Yagoda A.V. was not involved in the decision to publish this article. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of Stavropol State Medical University (protocol No. 100 dated 17.06.2020). All patients signed informed consent.

Article received on 25.10.2024

Reviewer approved 03.02.2025

Accepted for publication on 21.03.2025

For citation: Yagoda A.V., Koroy P.V., Dudov T.R. A Noninvasive Predictors of Significant Histological Activity in Chronic Liver Diseases: The Role of Matrix Metalloproteinases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(3): 216-225. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-216-225. EDN: QKHGQS

АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, ДИ — доверительный интервал, ИГА — индекс гистологической активности, МНО — международное нормализованное отношение, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОШ — отношение шансов, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, ХЗП — хронические заболевания печени, Ас — точность, AUC — площадь под ROC-кривой, HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, HDV — вирус гепатита D, MCV — средний объем эритроцитов, NPV — отрицательная предсказательная ценность, PPV — положительная предсказательная ценность, RDW — ширины распределения эритроцитов, Se — чувствительность, Sp — специфичность

Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют серьезную проблему для здравоохранения, что обусловлено высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью, низким качеством жизни, увеличенной нетрудоспособностью пациентов, ростом потребности в трансплантации органа. Основную долю ХЗП составляют инфекции, ассоциированные с вирусами гепатита В (HBV) (29 %) и С (HCV) (9 %), алкогольная (2 %) и неалкогольная (59-60 %) жировая болезнь печени; аутоиммунные, наследственные и лекарственные поражения (1 %) встречаются реже [1].

Несмотря на вакцинацию и применение аналогов нуклеоз(т)идов, у 240-296 млн человек диагностируется хроническая HBV-инфекция, которая чаще встречается в Китае (29 %), Индии (6,6 %) и Нигерии (5,8 % случаев). Ежегодно выявляется 1,5 млн новых случаев HBV-инфекции, от осложнений которой (цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы) каждый год умирает 800-820 тысяч людей [1, 2, 3].

Около 58-113 млн людей в мире инфицированы HCV (0,8-1,1 %), ежегодно наблюдается 1,5-1,8 млн новых случаев, что превышает число умерших и вылечившихся пациентов. Половина случаев инфекции

приходится на Китай, Пакистан, Индию, Египет, Россию и США [1, 2].

В мире зарегистрировано 12 млн пациентов с HDV-инфекцией, анти-HDV обнаруживаются у 4,5-16,4 % HBsAg-позитивных людей. В списке HBsAg-позитивного населения, инфицированного HDV, лидирует Монголия (36,9 %), за ней следуют Гвинея-Бисау (23,9 %), Габон (22 %), Мавритания (19,4 %), Того (18,5 %) и Молдова (15 %) [4].

Точная распространенность алкогольной болезни печени неизвестна, показателем тенденций заболеваемости используется потребление алкоголя на душу населения. Злоупотребление алкоголем приводит к 3,3 млн смертей в год, 5,3-10 % преждевременных смертей у лиц трудоспособного возраста [5], алкоголь ассоциирован с высоким риском летальности от заболеваний печени (27 %) и гепатоцеллюлярной карциномы (20-30 %) [1, 2].

Определение тяжести (выраженности) некровоспалительных изменений в печени важно для оптимизации ведения пациентов, с позиций прогноза и своевременного принятия терапевтических решений. Чрескожная биопсия печени с морфологическим исследованием — «золотой» стандарт оценки тяжести печеночного воспаления. Однако биопсия — инвазивный

метод диагностики, не всегда доступный в условиях ограниченных ресурсов, сопряженный с низкой комплаентностью пациента, неблагоприятными рисками, вариабельностью получаемых результатов, недостаточной репрезентативностью и невозможностью мониторинга изменений в динамике [6].

На сегодняшний день практически отсутствуют неинвазивные маркеры и шкалы, позволяющие диагностировать воспаление в печени, особенно у пациентов со стабильно нормальной активностью аминотрансфераз. Actitest (BioPredictive, Франция), включающий шесть показателей (аланиновая аминотрансфераза, билирубин, γ -глутамилтранспептидаза, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин-A1), позиционируется как неинвазивный инструмент в диагностике активности при печеночной патологии. Вместе с тем имеются данные о недостаточной сопоставимости Actitest с морфологическими проявлениями хронического гепатита [7, 8], а ряд параметров шкалы не используется в рутинной практике, что ограничивает её применение.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП), помимо контроля накопления и деградации компонентов внеклеточного матрикса, активно участвуют в реализации воспалительного процесса, ангиогенезе и в регенерации печени [9]. ММП влияют на репликацию, проникновение и распространение гепатотропных вирусов, высвобождают мембраносвязанные провоспалительные цитокины, разрушая матрикс базальной мембраны, способствуют перемещению лейкоцитов в ткани [9, 10]. Повышенная экспрессия ММП-2 и ММП-9 связана с лейкоцитарной экстравазацией и инфильтрацией тканей, усилением воспаления при ишемически-реперфузионном повреждении печени [11]. Дефицит ММП-8 в модели острого гепатита нарушал миграцию лейкоцитов и высвобождение хемокинов, что указывает на роль этой матриксной металлопротеиназы в регуляции воспаления [9].

Однако, взаимосвязь сывороточного содержания ММП и ТИМП с гистологической активностью при хронических заболеваниях печени прослеживалась не всегда [12, 13, 14]. Показатели ТИМП-1, ММП-3 чаще использовались в неинвазивной диагностике фиброза [6], тогда как прогностическая способность металлопротеиназ и их ингибиторов в отношении тяжести воспаления у пациентов с патологией печени не изучалась вовсе.

Цель исследования — изучение диагностической значимости клинико-лабораторных параметров, в том числе компонентов системы матриксных металлопротеиназ, в предикции умеренной/выраженной морфологической активности при хронических заболеваниях печени.

Материал и методы

Обследовано 76 пациентов с хроническими заболеваниями печени (27 женщин, 49 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет (41 (31; 48) лет). Критерии включения: гистологически подтвержденные ХЗП вирусной или алкогольной этиологии; возраст старше 18 лет; подписанное

информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на проведение биопсии печени. Критерии исключения: патология печени иной этиологии; острые и хронические в периоде обострения клинически значимые соматические заболевания; наркотическая зависимость; психические заболевания; беременность и лактация; злокачественные новообразования.

Дизайн исследования: открытое одномоментное (поперечное) исследование.

Клиническая характеристика пациентов с ХЗП представлена в таблице 1.

В 59 (77,6%) случаях выявлен хронический гепатит (HBV — в 16, HCV — в 30, HDV — в 13), цирроз печени класса А по Child-Pugh обнаружен у 17 (22,4%) пациентов: вирусный — у 13 (17,1%) пациентов (HBV — 2, HCV — 8, HDV — 3), алкогольный — у 4 (5,3%).

Вирусная этиология заболеваний печени устанавливалась при наличии в крови HBsAg и HBV-ДНК (HBV-инфекция), аHCV и HCV-РНК (HCV-инфекция), аHDV и HDV-РНК (HDV-инфекция). Алкогольная этиология заболеваний печени диагностировалась на основании алкогольного анамнеза, показателей теста AUDIT более 8 баллов, обнаружения алкогольных стигм и лабораторных маркеров (превалирование активности АсАТ над АлАТ, увеличение среднего объема эритроцитов (MCV), активности γ -глутамилтранспептидазы).

В зависимости от показателей АлАТ и/или АсАТ биохимическая активность ХЗП подразделялась на минимальную (увеличение до 3 норм), умеренную (увеличение в 3-5 раз) и тяжелую (более 5 норм), которые наблюдались, соответственно, у 57 (75,0%), 11 (14,5%) и 8 (10,5%) пациентов.

Мезенхимально-воспалительный синдром диагностировался при наличии повышенных показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, а- и g-глобулинов, фибриногена, его проявления отмечены у 19 (25%) пациентов. Холестатический синдром, выявленный в 7 (9,2%) случаях, определялся при повышении активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, уровня конъюгированного билирубина.

Для оценки гистологической активности всем пациентам в утренние часы, натощак, была выполнена чрескожная биопсия печени под ультразвуковым контролем с использованием иглы 18G и получением образца печени 1,5 мм в ширину и $\geq 1,5$ см в длину (образец должен был содержать не менее шести портальных трактов). Биоптаты фиксировали в формалине, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином. Все образцы печени были исследованы патологоанатомом, не имеющим представления о клинических характеристиках пациента.

Исходя из индекса гистологической активности (ИГА) (по R.J. Knodell и соавт., 1981), морфологическая активность стратифицировалась на минимальную (1-3 балла), слабовыраженную (4-8 баллов), умеренную (9-12 баллов) и выраженную (более 12 баллов), которые выявлялись в 19 (25,0%), 34 (44,7%), 14 (18,4%) и 9 (11,9%) случаев соответственно. Фиброз печени (по V. Desmet и соавт.) F0, F1, F2, F3, F4 выявлен

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХЗП
Table 1. Clinical characteristics of patients with CLD

Показатели / Parameters	Пациенты с ХЗП / Patients with CLD, n=76
Пол (женщины/мужчины, n (%)) / Gender (women/men, n (%))	27 (35,5) / 49 (64,5)
Возраст (лет) / Age (years)	41,0 (31,0; 48,0)
АсАТ (ед/л) / AST (u/l) (референсные значения: мужчины 0-40 ед/л, женщины 0-31 ед/л / reference values: men 0-40 u/l, women 0-31 u/l)	43,0 (25,9; 81,0)
АлАТ (ед/л) / ALT (u/l) (референсные значения: мужчины 0-41 ед/л, женщины 0-32 ед/л / reference values: men 0-41 u/l, women 0-32 u/l)	56,5 (28,0; 99,9)
ГГТ (ед/л) / GGT (u/l) (референсные значения: мужчины 8-61 ед/л, женщины 7-32 ед/л / reference values: men 8-61 u/l, women 7-32 u/l)	51,0 (33,5; 95,5)
Щелочная фосфатаза (ед/л) / Alkaline phosphatase (u/l) (референсные значения: мужчины 40-130 ед/л, женщины 36-106 ед/л / reference values: men 40-130 u/l, women 36-106 u/l)	111,0 (70,0; 210,0)
Общий билирубин (мкмоль/л) / Total bilirubin (μmol/l) (референсные значения: 0-17 мкмоль/л / reference values: 0-17 μmol/l)	15,9 (11,9; 25,45)
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л) / Conjugated bilirubin (μmol/l) (референсные значения: 0-5 мкмоль/л / reference values: 0-5 μmol/l)	3,7 (3,0; 7,1)
СОЭ (мм/час) / ESR (mm/h) (референсные значения: мужчины 2-10 мм/час, женщины 2-15 мм/час / reference values: men 2-10 mm/h, women 2-15 mm/h)	8,0 (5,0; 12,0)
С-реактивный белок (мг/л) / C-reactive protein (mg/l) (референсные значения: 0-5 мг/л / reference values: 0-5 mg/l)	0,7 (0,2; 4,4)
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l) (референсные значения: 2,2-3,97 г/л / reference values: 2.2-3.97 g/l)	2,63 (2,23; 3,55)
Альбумин (г/л) / Albumin (g/l) (референсные значения: 34-48 г/л / reference values: 34-48 g/l)	45,0 (42,0; 47,0)
Протромбиновое время (сек) / Prothrombin time (sec) (референсные значения: 9,1-12,1 сек / reference values: 9.1-12.1 sec)	16,19 (12,65; 17,45)
Протромбиновый индекс (%) / Prothrombin index (%) (референсные значения: 90-105 % / reference values: 90-105 %)	91,0 (88,0; 97,5)
МНО / INR (референсные значения: 0,85-1,15 / reference values: 0.85-1.15)	1,13 (1,02; 1,2)
Общий холестерин (ммоль/л) / Total cholesterol (mmol/l)≤ (референсные значения: 0-5,17 ммоль/л / reference values: 0-5.17 mmol/l)	4,28 (3,75; 4,65)
Тромбоциты (x10 ⁹ /л) / Platelets (x10 ⁹ /l) (референсные значения: 150-400x10 ⁹ /л / reference values: 150-400x10 ⁹ /l)	187,5 (150,5; 238)
Умеренная/высокая биохимическая активность n (%) / Moderate/severe biochemical activity n (%)	19 (25,0)
Мезенхимально-воспалительный синдром n (%) / Mesenchymal inflammatory syndrome n (%)	19 (25,0)
Холестатический синдром n (%) / Cholestatic syndrome n (%)	7 (9,2)

Примечание: количественные данные представлены в виде Me (Q1; Q3), категориальные данные — в виде n (%)
Footnote: quantitative data are presented as Me (Q1; Q3), categorical data as n (%)
Список сокращений: АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ-глутамилтранспептидаза, МНО — международное нормализованное отношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХЗП — хронические заболевания печени
Abbreviations: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartic aminotransferase, CLD — chronic liver diseases, GGT — γ-glutamyltranspeptidase, ESR — erythrocyte sedimentation rate, INR — international normalized ratio

в 8 (10,5 %), 20 (26,3 %), 18 (23,7 %), 13 (17,1 %), 17 (22,4 %) случаях соответственно.

Группа контроля, сопоставимая по полу и возрасту, состояла из 72 практически здоровых лиц.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 100 от 17.06.2020 г.).

Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию в крови ММП-1 («RayBiotech», США), ММП-9 («Bender MedSystems GmbH», Австрия), ТИМП-1 («Aviscera Bioscience», США) с последующим расчетом соотношения ТИМП-1/ММП-1 и ТИМП-1/ММП-9.

Результаты были статистически обработаны (StatTech v. 3.1.7; ООО «Статтех», Россия). Количественные значения, имеющие отличное от нормального распределение, описаны в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Различия выявлялись с помощью критерия Манна-Уитни. Категориальные данные, представленные в виде процентных долей (%), оценивались с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмана, отношение шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ). Рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную

и отрицательную предсказательную ценность, точность. Взаимосвязь независимых переменных с зависимой переменной (ИГА ≥ 9 баллов) изучали с помощью метода логистического регрессионного анализа. Выполняли ROC-анализ, информативность моделей оценивали с помощью площади под ROC-кривой. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с хроническими заболеваниями печени в сравнении с контрольной группой содержание ТИМП-1 (565 (478; 691) нг/мл и 387,5 (284,5; 482,0) нг/мл, $p < 0,00001$) и ММП-1 (22 (12,75; 33,63) нг/мл и 4,95 (2,64; 14,25) нг/мл, $p < 0,00001$) в крови, соотношение ТИМП-1/ММП-9 (3,02 (1,3; 6,7) у.е. и 1,40 (0,95; 2,05) у.е., $p = 0,00002$) были выше, а плазменные уровни ММП-9 (188,0 (95,15; 407,0) нг/мл и 320,0 (200,0; 362,0) нг/мл, $p = 0,056$) и коэффициент ТИМП-1/ММП-1 (23,95 (15,0; 53,15) у.е. и 67,90 (24,10; 139,85) у.е., $p < 0,00001$) ниже, чем у здоровых. Изучаемые параметры не зависели от пола и возраста исследуемых лиц.

Изменения показателей системы матриксных металлопротеиназ носили однонаправленный характер при алкогольной и вирусной этиологии ХЗП без статистически значимых различий. В группе пациентов с фиброзом F4 по сравнению с фиброзом F0-F3 наблюдались максимальные значения ТИМП-1, соотношений ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 и минимальные значения ММП-1.

Содержание ММП и ТИМП в крови у пациентов ХЗП не было связано с репликацией вирусов гепатита В и С кроме наличия прямой взаимосвязи сывороточных значений ММП-9 с уровнем виремии HBV ($r = 0,65$; $p = 0,004$) и HCV ($r = 0,39$; $p = 0,02$). Показатели индекса гистологической активности при ХЗП не коррелировали со степенью виремии HBV ($r = 0,22$; $p > 0,05$) и HCV ($r = 0,15$; $p > 0,05$).

При умеренной и выраженной гистологической активности патологии печени в отличие от минимальной наблюдались более высокие сывороточные величины аспарагиновой (АсАТ) и аланиновой (АлАТ) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего билирубина, СОЭ, международного нормализованного отношения (МНО), более низкое содержание тромбоцитов в крови, а также чаще встречались синдромы умеренного/высокого цитолиза и мезенхимального воспаления. В этой группе пациентов концентрация ТИМП-1, ММП-9 в крови была выше, а соотношение ТИМП-1/ММП-9 ниже, чем в случаях минимальной морфологической активности (табл. 2).

Повышенный риск ИГА ≥ 9 и более баллов был связан с показателями СОЭ ≥ 8 мм/час, ГГТ $\geq 53,8$ ед/л, МНО $\geq 1,11$, общего билирубина $\geq 20,5$ мкмоль/л, АлАТ $\geq 70,5$ ед/л, щелочной фосфатазы ≥ 189 ед/л, АсАТ ≥ 53 ед/л, тромбоцитов $\leq 187 \times 10^9$ /л, с наличием умеренной/высокой биохимической активности, мезенхимально-воспалительного синдрома. Концентрация в крови ТИМП-1 ≥ 554 нг/мл, ММП-9 ≥ 410 нг/мл и соотношение ТИМП-1/ММП-9 $\leq 1,59$ у.е. также ассо-

циировались с повышенным шансом развития выраженного воспаления. Наиболее оптимальная площадь под кривой выявлялась в случаях значений ММП-9 ≥ 410 нг/мл (0,82 $\pm$ 0,05), ГГТ $\geq 53,8$ ед/л (0,81 $\pm$ 0,05), ТИМП-1 ≥ 554 нг/мл (0,74 $\pm$ 0,06), ТИМП-1/ММП-9 $\leq 1,59$ у.е. (0,74 $\pm$ 0,06), МНО $\geq 1,11$ (0,73 $\pm$ 0,06). Величины чувствительности и специфичности для вышеуказанных параметров составили: для ММП-9 — 60,9 % и 92,5 %, ГГТ — 91,3 % и 69,8 %, ТИМП-1 — 87,0 % и 58,5 %, ТИМП-1/ММП-9 — 60,9 % и 83,0 %, МНО — 87,0 % и 54,7 % соответственно (табл. 3).

Для выявления наиболее значимых факторов, ассоциированных с умеренной и высокой гистологической активностью (ИГА 9 и более баллов), выполнен многофакторный регрессионный анализ. В него включены 13 факторов (величины АсАТ, АлАТ, ГГТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, СОЭ, МНО, тромбоцитов, наличие умеренной/высокой биохимической активности, мезенхимально-воспалительного синдрома, содержание в крови ММП-9, ТИМП-1, соотношение ТИМП-1/ММП-9), показатели которых были связаны с повышенным риском наличия тяжелых морфологических изменений в печени, по данным однофакторного анализа.

По результатам многофакторного анализа, связь с ИГА ≥ 9 баллов выявлена для показателей соотношения ТИМП-1/ММП-9 (ОШ 0,554; 95 % ДИ (0,380-0,809), $p = 0,002$), ГГТ (ОШ 1,016; 95 % ДИ (1,006-1,024), $p = 0,001$), МНО (ОШ 1,079; 95 % ДИ (1,028-1,132), $p = 0,002$). Шанс наличия умеренной/выраженной гистологической активности уменьшался в 1,805 раза при увеличении ТИМП-1/ММП-9 на 1 у.е. и увеличивался в 1,016 раза при повышении ГГТ на 1 ед/л, в 1,079 раза при повышении МНО на 1.

Наблюдаемая зависимость описывалась следующим уравнением:

$$z = -9,077 - 0,590 \times X_{\text{ТИМП-1/ММП-9}} + 0,015 \times X_{\text{ГГТ}} + 7,599 \times X_{\text{МНО}},$$

где z — значение функции логистической регрессии; $X_{\text{ТИМП-1/ММП-9}}$ — величина соотношения ТИМП-1/ММП-9 (у.е.); $X_{\text{ГГТ}}$ — величина активности ГГТ (ед/л); $X_{\text{МНО}}$ — величина МНО; -9,077 — константа регрессии; -0,590; 0,015; 7,599 — коэффициенты регрессии соответствующих переменных.

Вероятность ИГА ≥ 9 баллов рассчитывается по формуле: $p = 1 : (1 + e^{-z})$, где e — основание натурального логарифма, равное 2,72, p — вероятность наличия ИГА ≥ 9 баллов.

Пороговое значение p в точке cut off составило 0,457. ИГА ≥ 9 баллов прогнозировался при p выше или равном данной величине. Показатели диагностической значимости $p \geq 0,457$ составили: чувствительность — 82,6 %, специфичность — 92,5 %, положительная предсказательная ценность — 82,6 %, отрицательная предсказательная ценность — 92,5 %, точность — 89,5 %. Регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), площадь под ROC-кривой составила 0,911 $\pm$ 0,043 (95 % ДИ: 0,828-0,995), что свидетельствовало об отличном качестве модели.

Таблица 2. Взаимосвязь маркеров патологии печени и компонентов системы матричных металлопротеиназ с ИГА
Table 2. The relationship of markers of liver pathology and components of the matrix metalloproteinase system with HAI

Показатели / Parameters	Больные ХЗП / Patients with CLD, n=76		Достоверность различий
	ИГА <9 баллов / HAI <9 points, n=53	ИГА ≥9 баллов / HAI ≥9 points, n=23	
Пол (женщины/мужчины, n (%)) / Gender (women/men, n (%))	17 (32,1) / 36 (67,9)	10 (43,5) / 13 (56,5)	p>0,05
Возраст (лет) / Age (years)	40,0 (29,5; 44,0)	45,0 (35,0; 47,0)	p>0,05
АсАТ (ед/л) / AST (u/l) (референсные значения: мужчины 0-40 ед/л, женщины 0-31 ед/л / reference values: men 0-40 u/l, women 0-31 u/l)	39,9 (22,5; 55,5)	67,2 (28,0; 95,0)	p=0,016
АлАТ (ед/л) / ALT (u/l) (референсные значения: мужчины 0-41 ед/л, женщины 0-32 ед/л / reference values: men 0-41 u/l, women 0-32 u/l)	49,0 (25,35; 66,95)	97,4 (39,0; 113,0)	p=0,007
ГГТ (ед/л) / GGT (u/l) (референсные значения: мужчины 8-61 ед/л, женщины 7-32 ед/л / reference values: men 8-61 u/l, women 7-32 u/l)	37,0 (21,5; 60,0)	91,0 (55,0; 107,2)	p<0,001
Щелочная фосфатаза (ед/л) / Alkaline phosphatase (u/l) (референсные значения: мужчины 40-130 ед/л, женщины 36-106 ед/л / reference values: men 40-130 u/l, women 36-106 u/l)	90,0 (68,5; 163,0)	210,0 (70,0; 210,0)	p=0,061
Общий билирубин (мкмоль/л) / Total bilirubin (μmol/l) (референсные значения: 0-17 мкмоль/л / reference values: 0-17 μmol/l)	15,0 (11,15; 18,5)	21,9 (14,0; 34,2)	p=0,003
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л) / Conjugated bilirubin (μmol/l) (референсные значения: 0-5 мкмоль/л / reference values: 0-5 μmol/l)	4,0 (3,0; 5,8)	3,0 (1,7; 5,0)	p>0,05
СОЭ (мм/час) / ESR (mm/h) (референсные значения: мужчины 2-10 мм/час, женщины 2-15 мм/час / reference values: men 2-10 mm/h, women 2-15 mm/h)	5,0 (4,5; 12,0)	9,0 (8,0; 9,0)	p=0,013
С-реактивный белок (мг/л) / C-reactive protein (mg/l) (референсные значения: 0-5 мг/л / reference values: 0-5 mg/l)	0,6 (0,2; 2,4)	1,03 (0,2; 4,8)	p>0,05
Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l) (референсные значения: 2,2-3,97 г/л / reference values: 2.2-3.97 g/l)	2,6 (2,29; 3,5)	3,0 (1,7; 5,0)	p>0,05
Альбумин (г/л) / Albumin (g/l) (референсные значения: 34-48 г/л / reference values: 34-48 g/l)	45,0 (42,0; 47,0)	43 (40,5; 47,0)	p>0,05
Протромбиновое время (сек) / Prothrombin time (sec) (референсные значения: 9,1-12,1 сек / reference values: 9.1-12.1 sec)	15,9 (12,35; 17,0)	16,5 (13,0; 17,2)	p>0,05
Протромбиновый индекс (%) / Prothrombin index (%) (референсные значения: 90-105 % / reference values: 90-105 %)	91,0 (88,0; 97,5)	91,0 (79,0; 95,0)	p>0,05
МНО / INR (референсные значения: 0,85-1,15 / reference values: 0.85-1.15)	1,1 (1,0; 1,15)	1,17 (1,11; 1,3)	p<0,001
Общий холестерин (ммоль/л) / Total cholesterol (mmol/l) (референсные значения: 0-5,17 ммоль/л / reference values: 0-5.17 mmol/l)	4,28 (3,75; 4,59)	4,28 (3,75; 4,54)	p>0,05
Тромбоциты (x10 ⁹ /л) / Platelets (x10 ⁹ /l) (референсные значения: 150-400x10 ⁹ /л / reference values: 150-400x10 ⁹ /l)	210 (143; 238)	161 (104; 172)	p=0,008
Умеренная/высокая биохимическая активность n (%) / Moderate/severe biochemical activity n (%)	9 (17,0)	10 (43,5)	p=0,031
Мезенхимально-воспалительный синдром n (%) / Mesenchymal inflammatory syndrome n (%)	9 (17,0)	10 (43,5)	p=0,031
Холестатический синдром n (%) / Cholestatic syndrome n (%)	3 (5,7)	4 (17,4)	p>0,05
ТИМП-1 (нг/мл) / TIMP-1 (ng/ml)	528,0 (429,0; 621,0)	664,0 (564,0; 713,0)	p<0,001
ММП-1 (нг/мл) / MMP-1 (ng/ml)	21,0 (13,88; 30,6)	25,3 (10,1; 31,35)	p>0,05
ММП-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	119,0 (73,65; 254,0)	576,0 (200,0; 790,0)	p<0,001
ТИМП-1/ММП-1 (y.e.) / TIMP-1/MMP-1	22,36 (14,89; 35,95)	25,4 (15,71; 36,4)	p>0,05
ТИМП-1/ММП-9 (y.e.) / TIMP-1/MMP-9	3,5 (1,9; 6,8)	1,2 (0,6; 2,8)	p<0,001

Примечание: количественные данные представлены в виде Ме (Q1; Q3), категориальные данные — в виде n (%); критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, критерий Манна-Уитни
Footnote: quantitative data are presented as Me (Q1; Q3), categorical data as n (%); criterion Yates's chi-squared test, Mann-Whitney criterion
Список сокращений: АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, ИГА — индекс гистологической активности, МНО — международное нормализованное отношение, ММП — матриксная металлопротеиназа, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТИМП — тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ, ХЗП — хронические заболевания печени
Abbreviations: ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartic aminotransferase, CLD — chronic liver diseases, GGT — γ -glutamyltranspeptidase, ESR — erythrocyte sedimentation rate, HAI — histological activity index, INR — international normalized ratio, MMP — matrix metalloproteinase, TIMP — tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

Таблица 3. Диагностическая значимость маркеров поражения печени и компонентов системы матричных металлопротеиназ в выявлении ИГА ≥ 9 баллов
Table 3. Diagnostic significance of liver pathology markers and components of the matrix metalloproteinase system in the detection of HAI ≥ 9 points

Показатели / Parameters	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	AUC (M $\pm$ SE)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
АсАТ ≥ 53 ед/л / AST ≥ 53.0 u/l	4,8 (1,7-13,5) p=0,0035	0,65 $\pm$ 0,07 p=0,033	65,2	71,7	50,0	82,6	69,7
АлАТ $\geq 70,5$ ед/л / ALT ≥ 70.5 u/l	6,4 (2,2-18,7) p=0,0007	0,68 $\pm$ 0,07 p=0,015	65,2	77,4	55,6	83,7	73,7
ГГТ $\geq 53,8$ ед/л / GGT ≥ 53.80 u/l	24,3 (5,1-116,1) p=0,0001	0,81 $\pm$ 0,05 p<0,001	91,3	69,8	56,8	94,9	76,3
Щелочная фосфатаза ≥ 189 ед/л / Alkaline phosphatase ≥ 189 u/l	5,3 (1,8-15,3) p=0,0019	0,64 $\pm$ 0,07 p=0,049	60,9	77,4	53,8	82,0	72,4
Общий билирубин $\geq 20,5$ мкмоль/л / Total bilirubin ≥ 20.5 μ mol/l	7,2 (2,4-21,2) p=0,0004	0,70 $\pm$ 0,06 p=0,007	65,2	79,2	57,7	84,0	75,0
СОЭ ≥ 8 мм/час / ESR ≥ 8 mm/h	61,0 (3,5-1057,0) p=0,0047	0,66 $\pm$ 0,07 p=0,026	100	56,6	50,0	100	69,7
МНО $\geq 1,11$ / INR ≥ 1.11	8,1 (2,1-30,4) p=0,0021	0,73 $\pm$ 0,06 p=0,002	87,0	54,7	45,5	90,6	64,5
Тромбоциты $\leq 187 \times 10^9$ /л / Platelets $\leq 187 \times 10^9$ /l	4,3 (1,5-12,7) p=0,008	0,67 $\pm$ 0,07 p=0,016	73,9	60,4	44,7	84,2	64,5
Умеренная/высокая биохимическая активность / Modeate/severe biochemical activity	3,8 (1,3-11,2) p=0,0175	0,62 $\pm$ 0,07 p=0,017	43,5	83,0	52,6	77,2	71,1
Мезенхимально-воспалительный синдром / Mesenchymal inflammatory syndrome	3,8 (1,3-11,2) p=0,0175	0,62 $\pm$ 0,07 p=0,017	43,5	83,0	52,6	77,2	71,1
ТИМП-1 ≥ 554 нг/мл / TIMP-1 ≥ 554 ng/ml	9,39 (2,48-35,55) p=0,001	0,74 $\pm$ 0,06 p=0,001	87,0	58,5	47,6	91,2	67,1
ММП-9 ≥ 410 нг/мл / MMP-9 ≥ 410 ng/ml	19,06 (5,1-71,27) p=0,001	0,82 $\pm$ 0,05 p<0,001	60,9	92,5	77,8	84,5	82,9
ТИМП-1/ММП-9 $\leq 1,59$ у.е. / TIMP-1/MMP-9 $\leq 1,59$	7,6 (2,53-22,9) p=0,0003	0,74 $\pm$ 0,06 p<0,001	60,9	83,0	60,9	83,0	76,3

Список сокращений: АлАТ — аланиновая аминотрансфераза, АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза, ДИ — доверительный интервал, ИГА — индекс гистологической активности, МНО — международное нормализованное отношение, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТИМП — тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ, Ас — точность, AUC — площадь под ROC-кривой, NPV — отрицательная предсказательная ценность, PPV — положительная предсказательная ценность, Se — чувствительность, Sp — специфичность
Abbreviations: Ac — accuracy, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartic aminotransferase, AUC — area under the ROC curve, CI — confidence interval, GGT — γ -glutamyltranspeptidase, ESR — erythrocyte sedimentation rate, HAI — histological activity index, INR — international normalized ratio, MMP — matrix metalloproteinase, NPV — negative predictive value, OR — odds ratio, PPV — positive predictive value, Se — sensitivity, Sp — specificity, TIMP — tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

Обсуждение

Таким образом, при хронических заболеваниях печени наблюдается увеличение содержания в крови ММП-1, ТИМП-1, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение значений ТИМП-1/ММП-1. По нашим данным, система матричных металлопротеиназ играет важную роль в развитии некровоспалительных изменений при патологии печени. Так, умеренная и выраженная морфологическая активность хронических заболеваний печени была связана не только с маркерами цитолиза, воспаления и холестаза, величинами МНО и тромбоцитов, но и с увеличенным сывороточным содержанием ТИМП-1, ММП-9, сниженными значениями коэффициента ТИМП-1/ММП-9.

Для пациентов хроническим вирусным гепатитом с выраженным воспалением, подтвержденным морфологически, были характерны пожилой возраст, более высокие показатели АлАТ, АсАТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, протромбинового времени, МНО, более низкие величины альбумина и тромбоцитов [15]. Тяжелое воспаление в печени на фоне HBV-инфекции

ассоциировалось с увеличением частоты мужского пола, HBeAg-позитивности, повышенными показателями общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы, ГГТ, протромбинового времени, МНО, времени, среднего объема тромбоцитов и эритроцитов и с более низким содержанием альбумина, тромбоцитов и лейкоцитов в крови [16, 17, 18, 19]. Предполагается, что белок Гольджи 73, антитела к ядерному антигену гепатита В, глобулины и ширина распределения эритроцитов (RDW) взаимосвязаны с гистологической активностью хронических заболеваний печени, однако их предиктивные значения не валидированы [19-22].

Показатели аминотрансфераз широко используются в рутинной практике для косвенной оценки воспаления в печени при хроническом гепатите, однако их корреляция с активностью процесса ограничена влиянием различных факторов [16, 23]. Считается, что АсАТ лучше прогнозирует воспалительные изменения в печени (из-за более медленного выведения и связанного с тяжелым воспалением митохондриального повреждения), но идеальные значения точки отсечения

не определены. Кроме того, на предикторную значимость аминотрансфераз негативно влияют колебания их значений в динамике.

В основе взаимосвязи тромбоцитов с тяжестью повреждения и воспаления при заболеваниях печени лежат: участие в рекрутировании и аккумуляции лейкоцитов (CD8+ Т-клеток) в паренхиме; взаимодействие с клетками Купфера, опосредованное комплексом фактор Виллебранда-GP1b; способность сохранять вирусы от деградации или, наоборот, презентировать иммунным клеткам; модуляция синусоидального кровотока благодаря выделяемому серотонину [24].

ММП-1 играет роль в регрессии воспаления, фиброза и в регенерации печени, расщепляя коллаген и протеогликаны, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α , активирует ММП-2 и -9, участвует в лейкоцитарной миграции, облегчает высвобождение молекул из пулов хранения. При патологии печени ММП-1 экспрессируется преимущественно звездчатыми и воспалительными клетками [9, 25, 26]. Концентрация ММП-1 в крови увеличивалась при хроническом гепатите С [27], хотя имеются данные о её в целом сниженном содержании при ХЗП [13], в том числе при вирусном, алкогольном гепатите и циррозе, на поздних стадиях первичного билиарного холангита [28]. Не исключается наличие нормальных сывороточных уровней ММП-1 при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, ранних стадиях первичного билиарного холангита [28, 29].

ММП-9 секретируется эндотелиоцитами, клетками Купфера, лейкоцитами и макрофагами [28, 30]. Разрушая коллаген IV типа, эластин, фибронектин, увеличивает проницаемость и лейкоцитарную экстравазацию и инфильтрацию, способствует воспалению, нарушает регенерацию печени [30]. Экспрессия и активность ММП-9 возрастали при ишемически-реперфузионном повреждении, хроническом гепатите С, алкогольном гепатите [9, 27]. Уровни ММП-9 в крови повышались при острой алкогольной интоксикации [31], хроническом гепатите В [32]. В других исследованиях сывороточное содержание ММП-9 снижалось при вирусном или алкогольном гепатите и циррозе, первичном билиарном холангите [28], было нормальным в случаях алкогольной или неалкогольной жировой болезни печени [28, 29].

В ряде работ отмечено повышение сывороточных уровней ряда матриксных металлопротеиназ при патологии печени, сопряженное с увеличением гистологической активности [12, 14]. Содержание в крови ММП-7 или её экспрессия в билиарном эпителии прямо коррелировали с морфологическими признаками воспаления при первичном склерозирующем холангите и билиарной атрезии [14]. Экспрессируемые звездчатыми клетками и макрофагами ТИМП также негативно влияют на тяжесть воспаления [33]. Так, гиперэкспрессия ТИМП-1 является индикатором активности звездчатых клеток, которая связана с некровоспалительными изменениями в печени [34]. Вместе с тем не исключается негативная корреляция или отсутствие взаимосвязи сывороточных значений матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с тяжестью печеночного воспаления. У детей или у взрослых с патологией

печени концентрация ММП-1 в крови не зависела от выраженности морфологической активности [12, 13].

До настоящего времени практически отсутствуют неинвазивные маркеры, отражающие при хроническом гепатите интенсивность воспаления в печени. Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что на развитие умеренной и выраженной гистологической активности (ИГА ≥ 9 баллов) независимое влияние оказывали увеличение активности ГГТ, значений МНО и снижение соотношения ТИМП-1/ММП-9.

Ранее, по данным логистической регрессии, установлено, что комбинации ГГТ и протромбинового времени с активностью щелочной фосфатазы [15], уровнями АлАТ и вiremии HBV [17] или содержанием АсАТ и анти-HBcor [16] были независимыми предикторами выраженного воспаления при хроническом вирусном гепатите В. Прогностические модели, разработанные на основе этих показателей, оценивали воспаление в печени ($\geq G2$) с умеренной чувствительностью (61,0-80,8%) и специфичностью (60,8-84,2%) (площадь под ROC-кривой — 0,714-0,767) [15, 16, 17]. Помимо активности АлАТ, АсАТ и ГГТ значимое влияние на тяжесть воспаления в случаях HBV-инфекции оказывали количество тромбоцитов и HBsAg в крови [18], величины RDW, тромбоцитов и альбумина [19]. При аутоиммунном гепатите предикторами некровоспаления, по данным многофакторного регрессионного анализа, выступали концентрации белка Гольджи 73 и ГГТ в крови, а у пациентов первичным билиарным холангитом — сывороточные уровни белка Гольджи 73, щелочной фосфатазы, IgM, количество тромбоцитов [21].

ГГТ, будучи микросомальным ферментом дуктального и каналикулярного эпителия печени, контролирует метаболизм глутатиона — основной антиоксидантной молекулы в клетках. В этом аспекте взаимосвязь ГГТ с тяжестью воспаления, вероятно, обусловлена модулирующим влиянием фермента на прооксидантную активность и эндотелиальную дисфункцию [35], которая играет определенную роль в печеночном повреждении и воспалении [36, 37]. Предполагается, что ГГТ в отличие от АлАТ является более чувствительным маркером некровоспалительных изменений при хронических заболеваниях печени [16].

Выявленная в нашем исследовании взаимосвязь увеличенных значений МНО с активностью ХЗП обусловлена способностью воспаления и некроза клеток вызывать активацию и потребление факторов свертывания крови. С другой стороны, активированные протеазы свертывания могут модулировать воспалительную активность с помощью рецепторов на мононуклеарных или эндотелиальных клетках, на тромбоцитах, изменяя выработку провоспалительных цитокинов, адгезинов или вызывая апоптоз клеток воспаления. Кроме того, пролонгированное протромбиновое время (и соответственно МНО) отражает нарушения синтетической функции гепатоцитов, усугубляемые тяжестью воспалительных изменений в печени [16].

В основе обнаруженной предикторной значимости сниженных величин коэффициента ТИМП-1/ММП-9 (превалирования ММП-9 над ТИМП-1) в отношении

гистологической активности лежит способность продуцируемой, в том числе иммунными клетками, ММП-9 нарушать процессы регенерации, усиливать паренхиматозное воспаление благодаря активации провоспалительных цитокинов и усилению миграции лейкоцитов. Предполагается, что ММП-9 больше отражает воспалительный процесс в печени, чем фиброгенез [28]. Так, при ишемически-реперфузионном повреждении печени ММП-9 обеспечивала экстравазальную миграцию лейкоцитов и развитие воспаления [11].

Таким образом, дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ связан с морфологической активностью при хронических заболеваниях печени в виде гиперпродукции ММП-9, сопряженной с усилением тяжести воспаления. Включение факторов риска (ГГТ, МНО, ТИМП-1/ММП-9) в простую для использования математическую модель облегчает персонифицированное прогнозирование умеренной/выраженной активности у пациентов хроническими заболеваниями печени.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что увеличенные показатели ГГТ и МНО, а также сниженные величины коэффициента ТИМП-1/ММП-9 являются независимыми предикторами умеренного/выраженного воспаления при хронических заболеваниях печени. Их ассоциация с тяжестью воспаления обусловлена влиянием на эндотелиальную дисфункцию, активность провоспалительных цитокинов, миграцию иммунных клеток в печеночную паренхиму. Комбинация ГГТ, МНО и ТИМП-1/ММП-9 обладает высокой значимостью в диагностике индекса гистологической активности ≥ 9 баллов, что позволяет использовать ее при хронической патологии печени в качестве неинвазивного маркера выраженного воспаления.

Вклад авторов:

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

Ягода А.В.: концепция и дизайн исследования, научное консультирование, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

Корой П.В.: концепция и дизайн исследования, написание рукописи, редактирование статьи, сбор и обработка материала, поиск литературных источников, анализ и систематизация данных литературы, утверждение финального варианта рукописи

Дудов Т.Р.: сбор и обработка материала, поиск литературных источников, редактирование статьи

Author Contribution:

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

Yagoda A.V.: the concept and design of the study, scientific advice, editing the article, approval of the final version of the manuscript

Koroy P.V.: the concept and design of the study, writing of the manuscript, editing the article, collection and processing of material, search for literary sources, analysis and systematization of literature data, approval of the final version of the manuscript

Dudov T.R.: collection and processing of material, search for literary sources, editing the article

Список литературы/References:

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18: 2650-2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060
2. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P. et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023; 79 (2): 516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
3. Jeng W., Papatheodoridis G., Lok A.S. F. Hepatitis B. *Lancet.* 2023; 401 (10381): 1039-1052. doi: 10.1016/s0140-6736(22)01468-4
4. Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y. R. et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020; 73: 523-532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008
5. Petagine L., Zariwala M.G., Patel V.B. Alcoholic liver disease: current insights into cellular mechanisms. *World J. Biol. Chem.* 2021; 12 (5): 87-103. doi: 10.4331/wjbc.v12.i5.87
6. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J. Hepatol.* 2021; 75 (3): 659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
7. Pokorska-Śpiwak M., Kowalik-Mikołajewska B., Aniszewska M. et al. Non-invasive evaluation of the liver disease severity in children with chronic viral hepatitis using FibroTest and ActiTest — comparison with histopathological assessment. *Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 3 (4): 187-193. doi: 10.5114/ceh.2017.7107919
8. Bril F., McPhaul M.J., Caulfield M.P. et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Investig. Med.* 2019; 67: 303-311. doi: 10.1136/jim-2018-000864
9. Geervliet E., Bansal R. Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells.* 2020; 9: 1212. doi: 10.3390/cells9051212
10. Chen J., Xu W., Chen Y. et al. Matrix metalloproteinase 9 facilitates hepatitis B virus replication through binding with type I interferon (IFN) receptor 1 to repress IFN/JAK/STAT signaling. *J. Virol.* 2017; 91 (8): e01824-16. doi: 10.1128/JVI.01824-16
11. Wang X., Maretti-Mira A.C., Wang L. et al. 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
12. 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
13. 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 Russian]
14. Behairy O.G., El-Bakry M.M., Mansour A.I. et al. Matrix metalloproteinase-1 as a non-invasive biomarker to assess liver fibrosis in children with chronic liver disease. *Egypt. Liver J.* 2021; 11: 80. doi: 10.1186/s43066-021-00148-x
15. 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
16. Zhan J., Wang J., Zhang Z. et al. Noninvasive diagnosis of significant liver inflammation in patients with chronic hepatitis B in the indeterminate phase. *Virulence.* 2023; 14 (1). 2268497. doi: 10.1080/21505594.2023.2268497
17. Chen S., Huang H. Clinical non-invasive model to predict liver inflammation in chronic hepatitis B with alanine aminotrans-

- ferase ≤ 2 upper limit of normal. *Front. Med.* 2021; 8: 661725. doi: 10.3389/fmed.2021.66172529
17. Jiang S., Wang J., Zhang Z. et al. Development and validation of a nomogram to predict significant liver inflammation in patients with chronic hepatitis B. *Infect. Drug Resist.* 2023; 16: 5065-5075. doi: 10.2147/IDR.S417007
 18. Li X., Xing Y., Zhou D. et al. A non-invasive model for predicting liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal serum alanine aminotransferase levels. *Front. Med.* 2021; 8: 688091. doi: 10.3389/fmed.2021.688091
 19. Xu W.S., Qiu X.M., Ou Q.S. et al. Red blood cell distribution width levels correlate with liver fibrosis and inflammation: a noninvasive serum marker panel to predict the severity of fibrosis and inflammation in patients with hepatitis B. *Medicine.* 2015; 94 (10): e612. doi: 10.1097/MD.0000000000000612
 20. Wang H., Xu H., Qu L. et al. Red blood cell distribution width and globulin, noninvasive indicators of fibrosis and inflammation in chronic hepatitis patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28: 997-1002. doi: 10.1097/MEG.0000000000000662
 21. Yao M., Wang L., Wang J. et al. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for liver inflammation in patients with autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. *Dis. Markers.* 2022; 2022: 4253566. doi: 10.1155/2022/4253566
 22. Yao K., Wang J., Wang L. et al. Association of anti-HBc and liver inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus-infected patients with normal ALT and detectable HBV DNA. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (2): 659-666. doi: 10.1002/jmv.27327
 23. Liu J., Wang J., Yan X. et al. Presence of liver inflammation in Asian patients with chronic hepatitis B with normal ALT and detectable HBV DNA in absence of liver fibrosis. *Hepatol. Commun.* 2022; 6 (4): 855-866. doi: 10.1002/hep4.1859
 24. Mussbacher M., Brunthaler L., Panhuber A. et al. Till death do us part — the multifaceted role of platelets in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 3113. doi: 10.3390/ijms22063113
 25. Negrin L.L., Carlin G.L., Ristl R. et al. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0300258
 26. Shan L., Wang F., Zhai D. J. et al. Matrix metalloproteinases induce extracellular matrix degradation through various pathways to alleviate hepatic fibrosis. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 161: 114472. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114472
 27. Latronico T., Mascia C., Pati I. et al. Liver fibrosis in HCV monoinfected and HIV/HCV coinfecting patients: dysregulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) and effect of HCV protease inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 455. doi: 10.3390/ijms17040455
 28. Tsimidis I., Notas G., Xidakis C. et al. Enzymes of fibrosis in chronic liver disease. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 3179. doi: 10.3390/biomedicines10123179
 29. Ando W., Yokomori H., Tsutsui N. et al. Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2018; 24 (1): 61-76. doi: 10.3350/cmh.2017.0030
 30. Martinez-Castillo M., Hernandez-Barragan A., Flores-Vasconcelos I. et al. Production and activity of matrix metalloproteinases during liver fibrosis progression of chronic hepatitis C patients. *World J. Hepatol.* 2021; 13 (2): 218-232. doi: 10.4254/wjh.v13.i2.218
 31. Zdanowicz K., Kowalczyk-Kryston M., Olanski W. et al. Increase in serum MMP-9 and TIMP-1 concentrations during alcohol intoxication in adolescents — a preliminary study. *Biomolecules.* 2022; 12: 710. doi: 10.3390/biom12050710
 32. Li Y., Liu H., Xu L. Expression of MMP-9 in different degrees of chronic hepatitis B and its correlation with inflammation. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16: 4136-4140. doi: 10.3892/etm.2018.6673
 33. Yu D., Li Y., Xu Y. 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.
 34. Sufleţel R.T., Melincovici C.S., Gheban B.A. et al. Hepatic stellate cells — from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020; 61 (3): 615-642. doi: 10.47162/RJME.61.3.01
 35. Andrade T.G., Xavier L.C. D., Souza F.F. et al. Risk predictors of advanced hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease — a survey in a university hospital in Brazil. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022; 66 (6): 823-830. doi: 10.20945/2359-3997000000514
 36. Кравченко Ю.А., Корой П.В. «Воспалительный индекс» и гистологическая картина при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023; 18 (4): 409-411. doi: 10.14300/mnnc.2023.18097
Kravchenko Yu.A., Koroy P.V. «Inflammatory index» and histological features in nonalcoholic fatty liver disease. *Medical News of North Caucasus.* 2023; 18 (4): 409-411. [In Russian]
 37. Ягода А.В., Корой П.В., Сляднев С.А. Положительная корреляция уровня молекул суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 с показателями индекса фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 138 (2): 45-51.
Yagoda A.V., Koroy P.V., Slyadnev S.A. Positive correlation of the level of molecules of superfamily immunoglobulins ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 with the index of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2017; 138 (2): 45-51. [In Russian]

Информация об авторах

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Корой Павел Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Дудов Темирлан Русланович — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, e-mail: timur222123@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

Information about the authors

Alexander V. Yagoda — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

Pavel V. Koroy — MD, PhD, Professor, Professor of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-8461>

Temirlan R. Dudov — Assistant of Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: alexander.yagoda@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7244-3507>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author