

© Таютина Т.В., 2026
DOI: 10.21886/2712-8156-2026-7-1-69-78

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МАТРИКСНЫХ ЭНДОПЕПТИДАЗ НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХОБЛ КАТЕГОРИИ ВЫСОКОГО РИСКА ОБОСТРЕНИЙ

Т.В. Таютина

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «Городская поликлиника №4» в г. Ростове-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить концентрацию матриксных эндопептидаз MMP-2, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 при развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) категории высокого риска обострений, провести сравнительный анализ в сопоставлении с клиническим фенотипом заболевания. **Материалы и методы:** обследованы 148 пациентов с ХОБЛ категории высокого риска обострений: 114 мужчин (77%) и 34 женщины (23%), средний возраст — 64, 41 ± 6, 72 года. Выделены две группы исследования: первая — 75 пациентов с преимущественно бронхитическим фенотипом заболевания (61 мужчина (81%) и 14 женщин (19%) в возрасте от 44 до 72 лет (средний возраст — 64, 0 ± 7, 8 года)), вторая — 73 с преимущественно эмфизематозным фенотипом (56 мужчин (77%) и 17 женщин (23%) в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст — 64, 4 ± 6, 7 года)). Проведена оценка концентрации MMP-9, MMP-2, TIMP-1 и TIMP-2 при развитии ХОБЛ категории высокого риска обострений и в сопоставлении с клиническим фенотипом заболевания «сэндвич»-методом ИФА, в качестве варианта нормы использовали показатели группы контроля (здоровые). **Результаты:** развитие ХОБЛ категории высокого риска обострений сопровождается ростом концентрации MMP-2 и MMP-9 на фоне выраженного дисбаланса антипротеазной системы в пользу пропротеолитической активности с недостаточной выработкой TIMP-1 и угнетением выработки TIMP-2. При бронхитическом фенотипе определяется увеличение концентрации MMP-9 с 557 нг/мл до 1356 нг/мл, MMP-2 с 198 нг/мл до 213 нг/мл на фоне недостаточной выработки TIMP-1 (менее 352, 5 нг/мл) и угнетения выработки TIMP-2 (менее 98 нг/мл). Эмфизематозный фенотип ассоциирован с высокой эластолитической активностью MMP-9 (1357 нг/мл и выше) и MMP-2 (214 нг/мл и выше) на фоне нарастающего дефицита тканевых ингибиторов. Определена высокая (90%) диагностическая значимость уровня MMP-2 для дифференцировки фенотипов. **Заключение:** при развитии ХОБЛ с частыми обострениями отмечается выраженная эластолитическая активность, максимально выраженная у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом. С целью дифференциальной диагностики клинических фенотипов у больных ХОБЛ категории высокого риска обострений необходимо использовать в качестве лабораторного критерия преимущественно эмфизематозного фенотипа концентрацию MMP-2 с пороговым значением более 214 нг/мл.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, матриксные металлопротеиназы, внеклеточный матрикс.

Для цитирования: Таютина Т.В. Оценка влияния матриксных эндопептидаз на дифференцировку клинических фенотипов ХОБЛ категории высокого риска обострений. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2026;7(1):69-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2026-7-1-69-78.

Контактное лицо: Татьяна Владимировна Таютина, tarus76@mail.ru.

FEATURES OF THE EXTRACELLULAR MATRIX STATE IN THE DEVELOPMENT OF COPD IN THE HIGH-RISK CATEGORY OF EXACERBATIONS

T.V. Tayutina

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²City Polyclinic No. 4, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to assess the concentration of extracellular matrix markers MMP-2, MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1, TIMP-2 in the development of COPD of the high-risk category of exacerbations. **Materials and methods:** 148 patients with

COPD of the high-risk category of exacerbations were examined, 114 of them were men (77%) and 34 were women (23%), the average age was 64.41 ± 6.72 years. Two study groups were identified: the first group consisted of 75 patients with a predominantly bronchitic phenotype of the disease: 61 men (81%) and 14 women (19%) aged 44 to 72 years (average age 64.0 ± 7.8 years); the second group consisted of 73 patients with a predominantly emphysematous phenotype: 56 men (77%) and 17 women (23%) aged 54 to 72 years (average age 64.4 ± 6.7 years). The concentrations of MMP-9, MMP-2, TIMP-1 and TIMP-2 were assessed in the development of COPD in the high-risk category of exacerbations and compared with the clinical phenotype of the disease by the "sandwich" ELISA method, the indicators of the control group (healthy) were used as the norm. **Results:** the development of COPD in the high-risk category of exacerbations is accompanied by an increase in the concentration of MMP-2 and MMP-9 against the background of a pronounced imbalance of the antiprotease system in favor of propeptolytic activity with insufficient production of TIMP-1 and inhibition of TIMP-2 production. In the bronchitic phenotype, an increase in the concentration of MMP-9 from 557 ng/ml to 1356 ng/ml, MMP-2 from 198 ng/ml to 213 ng/ml is detected against the background of insufficient production of TIMP-1 (less than 352.5 ng/ml) and inhibition of production of TIMP-2 (less than 98 ng/ml). The emphysematous phenotype is associated with high elastolytic activity of MMP-9 (1357 ng/ml and higher) and MMP-2 (214 ng/ml and higher) against the background of an increasing deficiency of tissue inhibitors. A high (90%) diagnostic significance of the MMP-2 level for the differentiation of phenotypes was determined. Conclusion: with the development of COPD with frequent exacerbations, pronounced elastolytic activity is noted, which is most pronounced in patients with a predominantly emphysematous phenotype. For the purpose of differential diagnosis of clinical phenotypes in patients with COPD of the high-risk category of exacerbations, it is necessary to use the concentration of MMP-2 with a threshold value of more than 214 ng/ml as a laboratory criterion for a predominantly emphysematous phenotype. **Conclusion:** With the development of COPD with frequent exacerbations, pronounced elastolytic activity is noted, which is most pronounced in patients with a predominantly emphysematous phenotype. For the purpose of differential diagnosis of clinical phenotypes in patients with COPD of the high-risk category of exacerbations, it is necessary to use the concentration of MMP-2 with a threshold value of more than 214 ng/ml as a laboratory criterion for a predominantly emphysematous phenotype.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, matrix metalloproteinases, extracellular matrix.

For citation: Tayutina T.V. Features of the extracellular matrix state in the development of copd in the high-risk category of exacerbations. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2026;7(1):69-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2026-7-1-69-78.

Corresponding author: Tatyana V. Tayutina, tarus76@mail.ru.

Введение

По данным Росстата, в период с 2024 по 2025 гг. в Российской Федерации хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) находится на первом месте в структуре смертности по причине болезней органов дыхания. При анализе пятилетних данных более чем у 20 человек на 100 тыс. населения официальной причиной смерти является ХОБЛ¹. Затраты при наличии заболевания тесно связаны со структурой и тяжестью патологии и логично увеличиваются по мере его прогрессирования, при этом в любом случае высокий удельный вес прямых расходов всегда связан с лечением обострений в условиях стационара [1]. В связи со значительным социальным ущербом, обусловленным ХОБЛ и определяемым низким качеством жизни больных и членов их семей, высокой инвалидизацией и смертностью, является актуальным изучение клинко-патогенетических особенностей заболевания с частыми обострениями [1, 2].

На сегодняшний день все большее внимание уделяется изучению системы металлопротеиназы/тканевые ингибиторы, поскольку сами металлопротеиназы способны стимулировать

деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса с вовлечением в процесс ремоделирования и восстановления любых тканей, в том числе ткани лёгкого, как при воспалительных, так и при невоспалительных поражениях. Главной функцией этих эндопептидаз является разрушение всех видов белков внеклеточного матрикса, а их повышенная активность — один из ведущих механизмов формирования дисплазии соединительной ткани [3].

Повышенные уровни желатиназ А и В (ММР-2, ММР-9) нередко бывают обнаружены в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, что отчасти связано с усиленной секрецией нейтрофилами ММР-2 и ММР-9 в процессе деструкции повреждённых тканей [3, 4]. Для нормального функционирования физиологических процессов в межклеточном матриксе необходимо поддерживать баланс между активностью ММР и их ингибиторами. Если баланс нарушается, это может значительно изменить состав межклеточного матрикса и повлиять на клеточные функции, такие как адгезия, миграция и дифференциация, а также определить степень и характер патологического процесса в лёгких [5, 6, 7].

Несмотря на большое число исследований многофакториального каскада системы протеолиз-антипротеолиз, полученные данные являются неоднозначными и противоречивыми. Не-

¹ Демография // Росстат: Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – Москва, 1999 – 2025. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 21.01.2026).

Результаты сравнительного анализа клинических проявлений ХОБЛ в группах исследования*The results of a comparative analysis of the clinical manifestations of COPD in the study groups*

Параметр	I группа	II группа	p
Одышка (mMRC, баллы)	3 [1;3]	3 [2; 3]	0,050*
SAT, баллы	20 [10; 32]	24 [15; 30, 7]	0,789
Количество обострений с госпитализацией, абс.	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,521
Количество обострений в течение года, абс.	3 [3; 4]	3 [2; 4]	0,896
Индекс BODE, баллы	6 [4; 6]	5 [4; 6]	0,339
Индекс коморбидности	3 [1; 5]	4 [2; 5]	0,024*
ЧДД	20 [19; 22]	20 [18; 22]	0,247
Выраженность кашля днем (ВАШ), балл	6 [5; 7]	5 [4; 6]	<0,001*
Выраженность кашля ночью (ВАШ), балл	3 [2; 5]	3 [2; 5]	0,246
Интенсивность отхождения мокроты (ВАШ), балл	4 [3; 6]	3 [2; 5]	0,003*
Физическая слабость (ВАШ), балл	6,5 [6; 8]	6,5 [5; 8]	0,279
Чувство стеснения в груди (ВАШ), балл	5 [4; 7]	5 [4; 7]	0,341
ТШХ (фактические данные), м	232 [171; 300]	211,5 [180; 250]	0,160
ТШХ (расчетные данные), м	506,8 [418; 565]	486,7 [438; 537, 8]	0,777
Переносимость физической нагрузки (шкала Borg), баллы	6 [5; 7]	6 [4, 25; 7]	0,619

Примечание: * — при $p \leq 0,05$, $p < 0,001$; различия статистически значимы по критерию Манна-Уитни.

Note: * — at $p < 0,05$, $p < 0,001$; the differences are statistically significant according to the Mann-Whitney criterion.

обходимо продолжить научные исследования в области комплексного изучения протеиназно-ингибиторной системы. Это включает в себя определение не только структурного состава белков и активности протеолитических ферментов с их ингибиторами, но и их соответствия клиническому фенотипу и категории заболевания. Такие исследования важны для создания программ предиктивной диагностики, своевременной профилактики, индивидуальной терапии и реабилитации больных ХОБЛ.

Цель исследования — оценить концентрацию матриксных эндопептидаз MMP-2, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 при развитии ХОБЛ категории высокого риска обострений, провести сравнительный анализ в сопоставлении с клиническим фенотипом заболевания.

Материалы и методы

В рамках клинического обсервационного исследования обследованы 148 пациентов с ХОБЛ категории высокого риска обострений (два и более или одно с госпитализацией обострение в год), из них 114 мужчин (77%) и 34 женщины (23%), средний возраст — 64, 41±6, 72 года. Выделены две группы исследования: первая —

75 пациентов с преимущественно бронхитическим фенотипом заболевания (61 мужчина (81%) и 14 женщин (19%) в возрасте от 44 до 72 лет (средний возраст — 64, 0 ± 7, 8 года)), вторая — 73 с преимущественно эмфизематозным фенотипом (56 мужчин (77%) и 17 женщин (23%) в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст — 64, 4 ± 6, 7 года)). Активных курильщиков в первой группе было 80, 8 %, во второй — 62, 2 %. Наличие смешанного фенотипа было исключено соотношением с клиническим фенотипом заболевания по простому преобладанию симптомов, подтвержденных данными рентгенологического исследования. Диагноз, категория, а также преимущественный фенотип заболевания установлены согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ХОБЛ МЗ РФ².

Критериями включения в исследование являлся установленный диагноз «ХОБЛ» не менее чем за 24 месяца до начала исследования (длительность основного заболевания не менее двух лет) у пациентов обоих полов старше 18 лет при наличии подписанного информированного добровольного согласия. Критерии невключения: текущее обострение ХОБЛ; наличие установлен-

² Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких 2024-2025-2026 (19.12.2024). Минздравом РФ.

Таблица / Table 2

Параметры функционального состояния бронхолегочной системы в группах исследования
Parameters of the functional state of the bronchopulmonary system in the study groups

Параметры	I группа	II группа	p
ОФВ ₁ , %	39 [36; 45, 1]	42 [38; 46]	0, 532
ФЖЕЛ, %	68 [55, 8; 69]	71 [53; 82]	0, 847
ЖЕЛ, %	67, 5 [57; 72, 3]	69 [59, 5; 70]	0, 874
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	57 [48; 67]	56, 5 [47; 65, 3]	0, 928
ПОС, %	33 [22; 38]	33 [22; 42]	0, 784
МОС _{25'} , %	24 [18; 35, 8]	24, 5 [19; 33, 3]	0, 828
МОС _{50'} , %	20 [15; 29]	18, 5 [12; 27, 3]	0, 372
МОС _{75'} , %	19 [12, 5; 29, 5]	16 [9, 8; 25, 3]	0, 076
SpO ₂ в покое, %	97 [92; 100]	94 [91; 96]	0, 004*
SpO ₂ после нагрузки, %	90 [88; 91, 8]	89 [87; 92]	0, 006*

Примечание: * — при $p < 0, 05$ различия статистически значимы по критерию Манна-Уитни.

Note: * — at $p < 0.05$, the differences are statistically significant according to the Mann-Whitney criterion.

ного профессионального заболевания; злокачественные новообразования, независимо от их локализации и стадии, включая наличие в анамнезе; бронхиальная астма; первичная эмфизема лёгких; бронхоэктатическая болезнь лёгких; сопутствующие заболевания лёгких и сердечно-сосудистой системы; крайне тяжёлая степень выраженности бронхиальной обструкции (ОФВ $< 30\%$, необходимость длительной кислородотерапии).

Контрольную группу составили 18 относительно здоровых людей, сопоставимые по полу, возрасту, социальным характеристикам и не имеющие подтверждённых хронических инфекционных заболеваний.

Всем исследуемым была проведена оценка основных клинико-лабораторных показателей, функционального состояния бронхолегочной системы и комплексное лучевое обследование с включением, помимо обзорной рентгенографии, СКТ органов грудной клетки.

Анализ клинических проявлений в группах исследования продемонстрировал снижение различия фенотипов в связи с выраженным системным воспалением и воспалением дыхательных путей на фоне развития динамической гиперинфляции лёгких и повышенной восприимчивости к инфекции на фоне частых обострений. Анализ полученных данных представлен в таблице 1.

Исключения составили такие параметры, как «Индекс коморбидности» ($p = 0, 024$), который был выше у пациентов с эмфизематозным фенотипом, и показатели, характеризующие выраженность респираторной симптоматики, а именно: «Выраженность одышки по шкале

mMRC» ($p = 0, 05$), «Выраженность кашля днем» ($p < 0, 001$), «Интенсивность отхождения мокроты» ($p = 0, 003$), которые у пациентов с бронхитическим фенотипом были выше.

При оценке общего анализа крови статистически значимые различия были выявлены по трём показателям: уровню гемоглобина ($p = 0, 006$), количеству эритроцитов ($p = 0, 035$) и количеству эозинофилов ($p = 0, 009$), которые были выше у пациентов с преимущественно эмфизематозным фенотипом. Кроме того, при оценке липидного профиля были выявлены статистически значимые изменения уровня общего холестерина ($p = 0, 011$), который также был выше во второй группе исследования.

При оценке функционального состояния бронхолегочной системы не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от фенотипа. Во всех случаях уровень значимости составил $p > 0, 05$. Исключением стал показатель SpO₂ как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке, который оказался статистически значимо ниже во второй группе ($p = 0, 006$). Полученные данные представлены в таблице 2.

Концентрация MMP-9, MMP-2, TIMP-1 и TIMP-2 оценивалась «сэндвич»-методом ИФА (иммуноферментного анализа) в образцах сыворотки с применением реактивов для количественного определения Quantikine™ ELISA Immunoassay (R&D Systems Inc., США). В качестве варианта нормы использовали показатели группы контроля (здоровые).

Проведённое исследование выполнено в соответствии с правилами клинической практики в Российской Федерации и этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации.

Сравнительный анализ концентрации маркеров внеклеточного матрикса группы контроля и при преимущественно бронхитическом фенотипе у больных ХОБЛ категории высокого риска обострений
Comparative analysis of the concentration of extracellular matrix markers in the control group and in patients with a predominantly bronchitic phenotype in COPD patients at high risk of exacerbations

Концентрация маркеров	Контрольная группа	Преимущественно бронхитический фенотип		p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Min-max	
ММР-9, нг/мл	173 [169; 188, 5]	1264, 5 [966; 1606, 3]	557–2200	0, 001*
ТИМР-1, нг/мл	211 [105, 5; 291, 5]	352, 5 [256; 406, 5]	189– 505	0, 001*
ММР-9/ ТИМР-1	0, 9 [0, 7; 1, 6]	3, 9 [3, 3; 4, 4]	2, 23–5, 68	<0, 01*
ММР-2, нг/мл	144 [139; 161, 5]	218 [200; 254, 5]	175–348	0, 001*
ТИМР-2, нг/мл	109 [87; 127, 5]	91, 5 [81, 5; 100, 3]	57, 5–110, 5	0, 032*
ММР-2/ ТИМР-2	1, 3 [1, 17; 1, 82]	2, 7 [2, 4; 3, 1]	2, 13–4, 14	<0, 01*

Примечание: * — различия статистически значимы согласно критерию Манна-Уитни.

Note: * — the differences are statistically significant according to the Mann-Whitney criterion.

Процедура сбора и анализа данных включала использование программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) для формирования базы данных и SPSS Statistics 26.0 (SPSS: An IBM Company, США) для обработки данных.

В зависимости от результатов тестирования нормальности распределения, данные представлялись следующим образом: при соответствии нормальному распределению, использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) в формате $M \pm SD$, при несоответствии нормальному распределению, использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1:Q3) в формате Me [Q1;Q3].

Для проведения попарного сравнительного анализа независимых данных для нормально распределенных использовался параметрический t-критерий Стьюдента, если хотя бы одна из выборок не подчинялась нормальному распределению, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0, 05$, в противном случае различия считались незначимыми ($p > 0, 05$). Для проведения классификационного анализа применяли метод ROC-анализа, также с помощью него для количественных данных находили точку cut-off, которая разделяла исследуемых на две группы.

Результаты

Проведенный анализ показал, что у всех исследуемых больных ХОБЛ категории высокого риска обострений было выявлено статистически значимое увеличение активности ММР-9 в сравнении с контрольной группой, полученные данные представлены в таблицах 3, 4.

Среднее значение ММР-9 в группе контроля составило $185, 5 \pm 34, 2$ нг/мл против $1307, 8 \pm 419$ нг/мл (минимум — 557, максимум — 2200) при преимущественно бронхитическом ($p=0, 001$) и $1721, 5 \pm 436$ нг/мл — эмфизематозном фенотипе ($p=0, 001$), что связано с увеличением количества нейтрофилов и макрофагов в лёгочной ткани на фоне воспалительного ответа.

При оценке вероятности развития ХОБЛ от уровня концентрации ММР-9 с помощью ROC-анализа было получено, что площадь под кривой составила 1 с 95% ДИ: 1–1. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0, 001$). Пороговое значение ММР-9 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 557 нг/мл. Диагностирование ХОБЛ прогнозировалось при значении ММР-9 выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 99% и 98%, соответственно.

Таблица / Table 4

Сравнительный анализ концентрации маркеров внеклеточного матрикса группы контроля и при преимущественно эмфизематозном фенотипе у больных у больных ХОБЛ категории высокого риска обострений

Comparative analysis of the concentration of extracellular matrix markers in the control group and in patients with a predominantly emphysematous phenotype in patients with COPD of the high-risk category of exacerbations

Уровень маркеров	Контрольная группа	Преимущественно эмфизематозный фенотип		p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Min-max	
ММР-9, нг/мл	173 [169; 188, 5]	1526, 5 [1389; 2072]	1150-2500	0, 001*
ТИМР-1, нг/мл	211 [105, 5; 291, 5]	383, 5 [339; 483, 5]	198-580	0, 001*
ММР-9/ ТИМР-1	0, 9 [0, 7; 1, 6]	4, 2 [3, 8; 4, 7]	2, 79-7, 27	<0, 01*
ММР-2, нг/мл	144 [139; 161, 5]	239 [226, 8; 258, 8]	175-348	0, 01*
ТИМР-2, нг/мл	109 [87; 127, 5]	83, 3 [75; 100, 2]	57, 5-109	0, 005*
ММР-2/ ТИМР-2	1, 3 [1, 17; 1, 82]	2, 6 [2, 2; 3, 1]	1, 71-4, 73	<0, 01*

Примечание: * — различия статистически значимы согласно критерию Манна-Уитни.

Note: * — the differences are statistically significant according to the Mann-Whitney criterion.

Среднее значение ТИМР-1, тканевого ингибитора ММР-9, в группе контроля составило 209, 65±87, 7 нг/мл против 342, 3±104 нг/мл у больных с преимущественно бронхитическим фенотипом (p=0, 01) и 399, 5±97, 9 нг/мл — у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом (p=0, 01), следовательно, увеличение активности ММР-9 сопровождалось аналогичной динамикой концентрации ее тканевого ингибитора.

При оценке зависимости вероятности развития ХОБЛ категории высокого риска от активности ТИМР-1 с помощью ROC-анализа была получена кривая, площадь под которой составила 0, 821±0, 063 с 95%ДИ: 0, 697-0, 945. Полученная модель была статистически значимой (p<0, 001). Пороговое значение ТИМР-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 288 нг/мл. Попадание пациента в контрольную группу прогнозировалось при значении ТИМР-1 ниже данной величины, следовательно, развитие ХОБЛ прогнозировалось при концентрации выше 288 нг/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 70% и 66, 7%, соответственно.

Баланс ММР/ТИМР чрезвычайно важен для поддержания должного уровня их активности, а нарушение этого баланса лежит в основе накопления продуктов внеклеточного матрикса.

Среднее значение ММР-9/ТИМР-1 в группе контроля составило 1, 05±0, 5, против 3, 9±0, 8 при преимущественно бронхитическом и 4, 4±0, 9 — при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ. При этом разница в обоих случаях была статистически значимой (p<0, 001), что продемонстрировало выраженный дисбаланс в системе ММР-9/ТИМР-1 при развитии ХОБЛ, более выраженный при формировании преимущественно эмфизематозного фенотипа.

ММР-2 относится к группе «индуцируемых» ферментов, транскрипция которых зависит от множества факторов, включая цитокины, факторы роста, фактор некроза опухолей и различные химические вещества. В отличие от других металлопротеиназ, ММР-2 может активироваться самостоятельно [3].

Среднее значение ММР-2 в группе контроля составило 157, 5±38, 2 нг/мл против 233, 5±49 нг/мл при формировании бронхитического (p=0, 01) и 246, 9±30, 2 нг/мл — при формировании эмфизематозного (p=0, 01) фенотипов. При оценке зависимости вероятности развития ХОБЛ от концентрации ММР-2 с помощью ROC-анализа была получена кривая, площадь которой составила 0, 931±0, 039 с 95% ДИ: 0, 854-1. Полученная модель была статистически значимой (p<0, 001). Пороговое значение ММР-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее

Сравнительный анализ концентрации матриксных эндопептидаз у больных ХОБЛ с высоким риском развития обострений в зависимости от клинического фенотипа**Comparative analysis of the concentration of matrix endopeptidases in COPD patients at high risk of exacerbations, depending on the clinical phenotype**

Маркеры	Фенотип ХОБЛ		p
	бронхитический	эмфизематозный	
ММР-9, нг/мл	1264, 5 [966; 1606, 3]	1526, 5 [1389; 2072]	p=0, 002*
ТИМР-1, нг/мл	352, 5 [256; 406, 5]	383, 5 [339; 483, 5]	p=0, 050*
ММР-9/ТИМР-1	3, 9 [3, 3; 4, 4]	4, 2 [3, 8; 4, 7]	p=0, 117
ММР-2, нг/мл	218 [200; 254, 5]	239 [226, 8; 258, 8]	p=0, 04*
ТИМР-2, нг/мл	91, 5 [81, 5; 100, 3]	83, 3 [75; 100, 2]	p=0, 349
ММР-2/ТИМР2	2, 7 [2, 4; 3, 1]	2, 6 [2, 2; 3, 1]	p=0, 635

Примечание: * — различия статистически значимы согласно критерию Манна-Уитни.

Note: * — the differences are statistically significant according to the Mann-Whitney criterion.

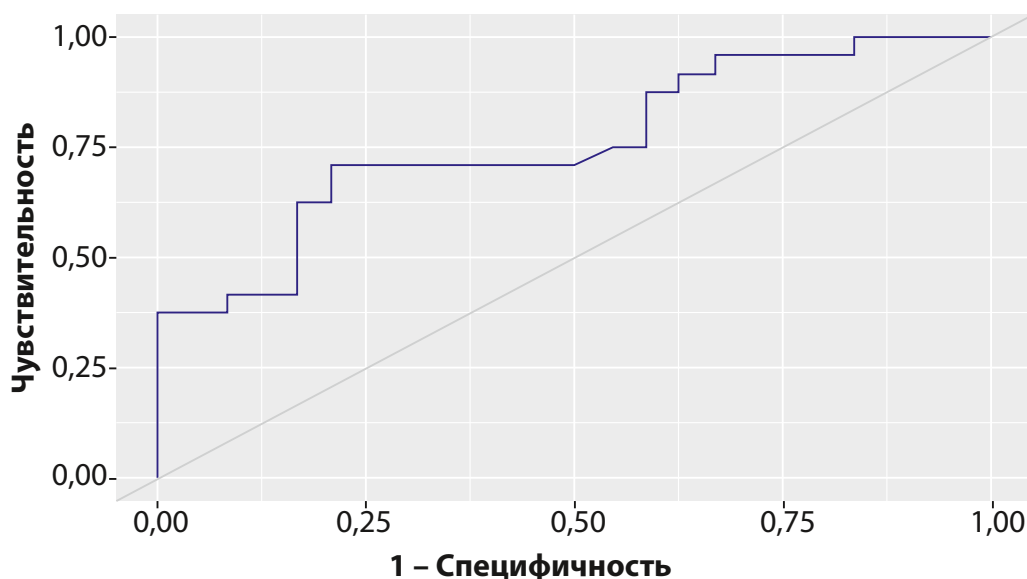


Рисунок 1. ROC-кривая зависимости фенотипа от уровня ММР-9 при высоком риске обострений
Figure 1. ROC curve of phenotype dependence on MMP-9 level at high risk of exacerbations

значение индекса Юдена, составило 198 нг/мл. Развитие ХОБЛ прогнозировалось при значении ММР-2 выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 90% и 91, 5%, соответственно.

Также рост концентрации ММР-2 у пациентов с ХОБЛ в настоящем исследовании сопровождался угнетением выработки специфического тканевого ингибитора. Среднее значение ТИМР-2 в контрольной группе составило 113, 6±39, 2 нг/мл против 90, 1±13, 7 нг/мл при формировании преимущественно бронхитического фенотипа (p=0, 005) и 86, 1±15, 7 нг/мл — при формировании эмфизематозного фенотипа. При оценке зависимости вероятности развития ХОБЛ категории высокого риска от активности

ТИМР-2 с помощью ROC-анализа была получена кривая, площадь которой составила 0, 734±0, 077 с 95% ДИ: 0, 583–0, 886. Полученная модель была статистически значимой (p=0, 008). Пороговое значение ТИМР-2 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 98 нг/мл. Попадание пациента в контрольную группу прогнозировалось при значении ТИМР-2 выше данной величины или равном ей, развитие ХОБЛ прогнозировалось при концентрации ниже 98 нг/мл. Чувствительность и специфичность модели составили 70% и 70, 8% соответственно. При этом среднее значения отношения концентрации ММР-2 к уровню её тканевого ингибитора в группе контроля составило 1, 55±0, 7 против

2, 8±0, 54 при бронхитическом и 2, 8±0, 8 — при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ ($p < 0,001$ в обоих случаях).

При проведении сравнительного анализа в зависимости от фенотипа было установлено, что статистически значимые различия были зарегистрированы при оценке концентрации: MMP-9 ($p=0,002$), TIMP-1 ($p=0,05$) MMP-2 ($p=0,04$). При этом во всех случаях более высокий уровень указанных маркеров определялся при преимущественно эмфизематозном фенотипе. По концентрации TIMP-2 статистически значимых различий выявлено не было. Полученные данные представлены в таблице 5.

При сравнении соотношений MMP-2/TIMP-2 и MMP-9/TIMP-1 было определено отсутствие значимых различий в обеих группах исследования, при этом в обоих случаях отмечалась повышенная пропратеолитическая активность.

При оценке зависимости вероятности формирования бронхитического фенотипа от уровня MMP-9 с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель площадью 0, 7±0, 07 (95% ДИ: 0, 6–0, 9). Наивысшее значение индекса Юдена соответствовало пороговому значению MMP-9 (точка cut-off) 1356 нг/мл (рис. 1).

Бронхитический фенотип прогнозировался при значении MMP-9 ниже данной величины, эмфизематозный — выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 70, 8% и 79, 2% соответственно. На рисунке 1 представлена ROC-кривая для прогнозирования формирования фенотипа от уровня MMP-9. Диагностическая значимость модели (теста), полученной в результате ROC-анализа для маркера MMP-9, составила 88%.

Анализ влияния уровня MMP-2 на формирование фенотипа при помощи ROC-анализа показал, что площадь под ROC-кривой составила 0, 7±0, 08 с 95% ДИ: 0, 5–0, 85. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,04$). Пороговое значение MMP-2 в точке cut-off составило 214 нг/мл. При значении MMP-2 – 214 нг/мл и выше ожидалось формирование эмфизематозного фенотипа, ниже — бронхитического. Чувствительность и специфичность модели составили 86% и 92% соответственно. Диагностическая значимость теста — 90%.

В ходе настоящего исследования была определена более высокая диагностическая чувствительность, специфичность и значимость прогностической модели влияния MMP-2 на формирование фенотипа ХОБЛ в сравнении с MMP-9 (70, 8%, 79, 2%, 88% соответственно) и TIMP-1 (81, 7%, 87, 5%, 87% соответственно), что позволяет отдать предпочтение для использования в качестве диагностического критерия дифференцировки фенотипов ХОБЛ уровню данного биомаркера.

Обсуждение

Полученные данные совпадают с проведёнными ранее исследованиями, свидетельствующими о том, что концентрация MMP-9 повышена в альвеолярных макрофагах у курильщиков без ХОБЛ и лиц, страдающих этим заболеванием. При этом её роль в формировании преимущественно бронхитического фенотипа реализуется за счёт притока нейтрофилов в ответ на действие повреждающих факторов с развитием и прогрессированием фиброза [8].

Необходимо также подчеркнуть, что оксиданты оказывают непосредственное токсическое воздействие на структурные компоненты лёгких, включая соединительную ткань, ДНК, липиды и белки [9], что приводит к разрушению эластической основы и нарушению архитектуры лёгких и вызывает преждевременное разрушение эластических волокон межальвеолярных перегородок. По нашему мнению, именно это является причиной более выраженного повышения уровня MMP-9 при развитии эмфизематозного фенотипа ХОБЛ.

По данным I. Gilowska et al., пациенты с ХОБЛ предрасположены к синтезированию большего количества комплексов MMP-9 и MMP-9/TIMP-1, чем здоровые в контрольной группе, что, скорее всего, связано с патологической средой лёгких, а не с генетическими особенностями гена MMP-9 [10].

В свою очередь В.Р. Celli et al. отметили, что уровни MMP-9 остаются стабильными с возрастом, но значительно повышаются у курильщиков и пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими, что подчеркивает четкую связь с ремоделированием лёгких, обусловленным воздействием сигаретного дыма и самой болезнью [11].

В исследовании J.M. Wells et al. повышенный уровень MMP-9 в плазме крови был независимо связан с риском развития обострений ХОБЛ [12], а S.A. Gharib et al. продемонстрировали, что дисбаланс оксидантов/антиоксидантов был значительно выражен у пациентов с обострением заболевания [13].

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, показали высокий уровень экспрессии MMP-9 на фоне роста активности TIMP-1 у больных ХОБЛ категории высокого риска обострений, а также был определён значительный дисбаланс протеазно/антипротеазной системы в пользу пропратеолитической активности. При этом более статистически значимо выраженные изменения по всем оцениваемым параметрам были получены при формировании преимущественно эмфизематозного фенотипа.

Изменения внеклеточного матрикса в виде повышения активности MMP-2 при развитии

ХОБЛ категории высокого риска обострений влияют на процессы повреждения и репарации лёгких, подразумевая важную роль коллагена IV типа. Например, имеются данные о нарушении альвеолярной ткани в результате активности MMP-2 при идиопатическом лёгочном фиброзе, что может способствовать aberrантному ремоделированию лёгких, препятствуя реэпителизации и усиливая инвазию фибробластов, опосредованную увеличением проницаемости [14]. Следовательно, ремоделирование коллагена IV типа на фоне высокой активности MMP-2 также может иметь решающее значение в патогенезе ХОБЛ.

По мнению ряда исследователей, TIMP-2 у пациентов с ХОБЛ способен ингибировать рост эндотелиальных клеток и ангиогенез, а при его дефиците значительно увеличено количество воспалительных клеток и клеток-супрессоров миелоидного происхождения в сочетании с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов [15, 16], что позволяет на основании полученных результатов говорить о влиянии активности TIMP-2 на иммунный статус и выраженность эндотелиальной дисфункции у больных с ХОБЛ, в том числе приводящей к редукции капиллярного русла, что лежит в основе развития легочной гипертензии и ремоделирования миокарда.

Эмфизема лёгких определяется как аномальное постоянное расширение воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся разрушением их стенок без явного фиброза. По данным литературы, выраженность эмфиземы не отражает стадию заболевания. У некоторых пациентов с высоким спирометрическим классом наблюдается значительная эмфизема, в то время как у других её признаки практически отсутствуют [17]. Таким образом, сложно классифицировать бронхитический и эмфизематозный фенотипы ХОБЛ, используя лишь клинические проявления и

степень выраженности эмфиземы в качестве критерия. По результатам проведённого исследования, в качестве биомаркера при дифференцировке фенотипов ХОБЛ при высоком риске развития обострений предпочтительно использовать активность MMP-2 с пороговым значением 214 нг/мл, ниже которого можно прогнозировать наличие преимущественно бронхитического фенотипа, выше — преимущественно эмфизематозного.

Выводы

Развитие ХОБЛ категории высокого риска обострений сопровождается ростом концентрации матриксных эндопептидаз MMP-2 и MMP-9 на фоне выраженного дисбаланса антипротеазной системы в пользу пропротеолитической активности с недостаточной выработкой TIMP-1 и угнетением выработки TIMP-2. Установлены пороговые значения концентрации указанных биомаркеров при развитии ХОБЛ категории высокого риска обострений: для MMP-2 — выше 198 нг/мл, для MMP-9 — выше 557 нг/мл. При бронхитическом фенотипе определяется увеличение концентрации MMP-9 с 557 нг/мл до 1356 нг/мл, MMP-2 — с 198 нг/мл до 213 нг/мл на фоне недостаточной выработки TIMP-1 (менее 352,5 нг/мл) и угнетения выработки TIMP-2 (менее 98 нг/мл). Эмфизематозный фенотип ассоциирован с высокой эластолитической активностью MMP-9 (1357 нг/мл и выше) и MMP-2 (214 нг/мл и выше) на фоне нарастающего дефицита тканевых ингибиторов. Определена высокая (90%) диагностическая значимость уровня MMP-2 для дифференцировки фенотипов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М., и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507-516. Drapkina O.M., Kontseva A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M., Myrzamatova A.O., Mokhovikov G.I., Khudyakov M.B., Avdeev S.N. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):507-516. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
2. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev*. 2021;11(1):31. DOI: 10.1186/s13561-021-00329-9
3. Rehman AU, Hassali MAA, Muhammad SA, Harun SN, Shah S, Abbas S. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. *Eur J Health Econ*. 2020;21(2):181-194. DOI: 10.1007/s10198-019-01119-1
4. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Кирюхина Л.Д., Дьякова М.Е. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе вентиляционных нарушений респираторной системы у больных с хроническими формами туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(10):22-29. Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Kiryukhina L.D., Dyakova M.E. Matrix Metalloproteinases in Pathogenesis of Ventilation Disorders of the Respiratory System in Patients with Chronic Pulmonary Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(10):22-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-10-22-29

5. Young D, Das N, Anowai A, Dufour A. Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3847. DOI: 10.3390/ijms20163847
6. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587-594. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2023;33(5):587-594. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594
7. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;2:11-22. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016;2:11-22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.23
Klinicheskie rekomendacii. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh 2024-2025-2026 (19.12.2024). Minzdrav RF
8. Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Гаврилов П.В., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Соколович Е.Г. Прогностическая роль показателей системы матриксные металлопротеиназы/ингибиторы в оценке характера репаративных изменений легочной ткани при инфильтративном туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(9):38-44. Esmedlyayeva D.S., Alekseeva N.P., Gavrilov P.V., Pavlova M.V., Dyakova M.E., Sokolovich E.G. The predictive function of rates of matrix metalloproteinases/inhibitors system when assessing reparative changes in the lung tissue in those with infiltrate pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(9):38-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-9-38-44
9. McGuinness AJ, Sapey E. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *J Clin Med*. 2017;6(2):21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
10. Gilowska I, Kasper Ł, Bogacz K, Szczegieliński J, Szymasek T, Kasper M, et al. Impact of Matrix Metalloproteinase 9 on COPD Development in Polish Patients: Genetic Polymorphism, Protein Level, and Their Relationship with Lung Function. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6417415. DOI: 10.1155/2018/6417415
11. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP
12. Wells JM, Parker MM, Oster RA, Bowler RP, Dransfield MT, Bhatt SP, et al. Elevated circulating MMP-9 is linked to increased COPD exacerbation risk in SPIROMICS and COPDGene. *JCI Insight*. 2018;3(22):e123614. DOI: 10.1172/jci.insight.123614
13. Gharib SA, Manicone AM, Parks WC. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol*. 2018;73:34-51. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
14. Dey T, Kalita J, Weldon S, Taggart CC. Proteases and Their Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2018;7(9):244. DOI: 10.3390/jcm7090244
15. Pandey KC, De S, Mishra PK. Role of Proteases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Pharmacol*. 2017;8:512. DOI: 10.3389/fphar.2017.00512
16. Nielsen SH, Willumsen N, Brix S, Sun S, Manon-Jensen T, Karsdal M, et al. Tumstatin, a Matrikine Derived from Collagen Type IV α 3, is Elevated in Serum from Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11(2):528-534. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.02.005
17. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarthy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology*. 2021;26(1):62-71. DOI: 10.1111/resp.13877

Информация об авторе

Таятина Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая терапевтическим отделением №3 ГБУ РО «Городская поликлиника №4» в г. Ростове-на-Дону, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID:0000-0002-5421-4202, tarus76@mail.ru.

Information about the author

Tayutina Tatyana Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Head of the Therapeutic Department No. 3, City Polyclinic No. 4, Rostov-on-Don, Russia, ORCID:0000-0002-5421-4202, tarus76@mail.ru.

Получено / Received: 25.01.2026

Принято к печати / Accepted: 12.03.2026