

УДК 616.24-002-079.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2026-2-41-44



Состояние системы матричных металлопротеиназ у пациентов с внебольничной пневмонией

П.А. Князенко^{1,2}, Е.В. Маркелова¹, А.В. Костюшко¹, Е.В. Бахтина¹, Я.А. Хлыстун¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Цель исследования: оценить состояние системы матричных металлопротеиназ (ММП) у пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП) по сывороточным уровням ММП-2, ММП-7 и комплексов ММП-9/TIMP-1 и ММП-9/TIMP-2, а также их мониторинг в динамике. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное сравнительное исследование. В основную когорту включены 55 пациентов с тяжелой ВП. Контрольную группу составили 10 практически здоровых добровольцев. Забор венозной крови на 1, 3, 6, 9, 12-е сутки (в контроле – однократно). Концентрации маркеров определяли методом ИФА. Статистический анализ проводили в пакете SPSS 25.0. **Результаты.** Динамическое наблюдение показало отсутствие выраженной однонаправленной динамики для ММП-2 и комплексов ММП-9/TIMP, тогда как ММП-7 снижался к 3-м суткам с последующим увеличением, что может соответствовать смене фаз воспалительного повреждения и репарации при гетерогенном течении тяжелой ВП. **Заключение.** Сывороточный уровень ММП-7 является перспективным маркером тяжести течения ВП, его динамика коррелирует с ранним протеаз-зависимым ремоделированием и усугублением барьерной дисфункции легочной ткани.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, матричные металлопротеиназы, биомаркеры тяжелой пневмонии

Поступила в редакцию: 17.02.2026. Получена после доработки: 26.02.2026. Принята к публикации: 20.03.2026

Для цитирования: Князенко П.А., Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Бахтина Е.В., Хлыстун Я.А. Состояние системы матричных металлопротеиназ у пациентов с внебольничной пневмонией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2026;2:41–44. doi: 10.34215/1609-1175-2026-2-41-44

Для корреспонденции: Костюшко Анна Валерьевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); e-mail: avkostyushko@gmail.com

The status of the matrix metalloproteinase system in patients with community-acquired pneumonia

P.A. Knyazenko^{1,2}, E.V. Markelova¹, A.V. Kostyushko¹, E.V. Bakhtina¹, Ya.A. Khlystun¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Vladivostok Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Objective: To assess the status of the matrix metalloproteinase (MMP) system in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP) based on serum levels of MMP-2, MMP-7, and the MMP-9/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-2 complexes, as well as to monitor these levels over time. **Materials and methods.** An open-label observational comparative study was conducted. The main cohort included 55 patients with severe CAP. The control group consisted of ten normally healthy volunteers. Venous blood samples were collected on days 1, 3, 6, 9, and 12 (in the control group, a single sample was collected). Marker concentrations were determined using the ELISA method. Statistical analysis was performed using SPSS 25.0. **Results.** Dynamic monitoring revealed no clear, single-directional dynamics for the MMP-2 and MMP-9/TIMP complexes. However, MMP-7 levels decreased by day 3 and subsequently increased. This may correspond to a shift between the inflammatory and reparative phases during the fluctuating progression of severe CAP. **Conclusion.** Serum MMP-7 levels are a promising marker of CAP severity; their dynamics correlate with early protease-dependent remodeling and worsening lung barrier dysfunction.

Keywords: community-acquired pneumonia, matrix metalloproteinases, biomarkers of severe pneumonia

Received 17 February 2026; Revised 26 February 2026; Accepted 20 March 2026

For citation: Knyazenko P.A., Markelova E.V., Kostyushko A.V., Bakhtina E.V., Khlystun Ya.A. The status of the matrix metalloproteinase system in patients with community-acquired pneumonia. *Pacific Medical Journal*. 2026;2:41–44. doi: 10.34215/1609-1175-2026-2-41-44

Corresponding author: Anna V. Kostyushko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); e-mail: avkostyushko@gmail.com

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из ведущих причин инфекционной заболеваемости, госпитализаций и смертности во всем мире,

являясь значимым клинко-экономическим бременем для здравоохранения [1, 2, 3]. Несмотря на развитие диагностики и терапии, тяжелые формы ВП сохраняют

высокий риск неблагоприятных исходов и нуждаются в своевременной стратификации пациентов по степени риска [4].

Ключевое значение в патогенезе тяжелой ВП имеет усиление воспалительной реакции и повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, что ведет к нарушению газообмена и может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункции [5, 6, 7]. В этих условиях актуален поиск биомаркеров, отражающих не только выраженность системного воспаления, но и степень тканевого повреждения, что важно для прогноза и мониторинга течения заболевания [8, 9].

Одним из перспективных приемов такой оценки является система матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП представляют собой цинк-зависимые эндопептидазы, регулирующие деградацию компонентов внеклеточного матрикса, миграцию клеток воспаления и процессы репарации [10]. При инфекционном поражении легких ММП могут играть двойственную роль: с одной стороны, участвовать в санации очага воспаления и восстановлении ткани, с другой – при их избыточной активности, усиливать повреждение барьерных структур и утяжелять течение заболевания [11]. Среди ферментов, потенциально значимых для воспалительного повреждения легочной ткани, рассматриваются желатиназы (в т. ч. ММП-9), способные участвовать в нарушении целостности базальных мембран [12, 13]. Физиологическая активность ММП контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР), прежде всего ТИМР-1 и ТИМР-2, которые поддерживают протеазно-антипротеазное равновесие [14]. Смещение баланса в сторону протеолитической активности может отражать преобладание повреждающих механизмов над репаративными и быть связано с тяжестью течения и риском осложнений [11].

Таким образом, изучение состояния системы ММП у пациентов с тяжелым течением ВП позволяет не только углубить представления о механизмах воспалительного повреждения легочной ткани, но и сформировать прогностически значимые лабораторные критерии тяжести.

Целью настоящего исследования являлась оценка показателей системы металлопротеиназ у пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии и анализ их потенциальной связи с клинической выраженностью заболевания.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование показателей ММП у пациентов с ВП с контрольной группой и проспективное исследование у пациентов с тяжелой ВП. Анализ выполнен на основании данных госпитализированных в отделение пульмонологии с палатой реанимации и интенсивной терапии ВКБ № 1 г. Владивостока пациентов с ВП и лабораторных результатов определения маркеров системы ММП

в сыворотке крови данных пациентов. Оценивали показатели в динамике на 1, 3, 6, 9, 12-е сутки наблюдения. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (ред. 2013). До включения в исследование у всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 23.12.2024 г.). В основную группу были включены 55 пациентов с тяжелой ВП. Тяжелое течение пневмонии определяли по наличию одного из признаков: пребывание в ОРИТ; наличие септического состояния; наличие дыхательной недостаточности; потребность в искусственной вентиляции легких. Группу контроля составили 10 практически здоровых добровольцев, у которых забор крови выполняли однократно. Количественное определение ММП-2, ММП-7, а также комплексов ММП-9/ТИМР-1 и ММП-9/ТИМР-2 проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Биомаркеры (ММП-2, ММП-7, комплексы ММП-9/ТИМР-1 и ММП-9/ТИМР-2) определяли в динамике по мере доступности биологического материала и данных, число наблюдений (n) для каждого показателя и каждой точки времени приведено в таблицах.

Статистический анализ проводили в пакете SPSS 25.0. Количественные показатели описывали как Me [$Q1$; $Q3$]. Сравнение показателей между группами выполняли с использованием критериев Манна – Уитни и Вилкоксона. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

Поступление в ОРИТ отмечено у 8 (14,5%) пациентов. КТ/МСКТ выполнена у 53 (96,4%) пациентов; среди обследованных двустороннее воспаление 23 (41,8%), полисегментарное 21 (38,2%), выпот 20 (36,4%). В соответствии с критериями тяжести к группе тяжелой ВП отнесены 55 (100%) пациентов. Медианный возраст пациентов группы с тяжелым течением ВП составил 46 [37; 61] лет, в контрольной группе – 31 [25; 32] год. Летальный исход зарегистрирован у 6 из 55 пациентов с пневмонией (10,9%). В ряде случаев смерть наступала в ранние сроки (вплоть до первых часов госпитализации), что частично объясняет неполноту динамических измерений биомаркеров.

Лабораторный профиль оказался неоднородным и маркер-специфичным. В 1-е сутки наблюдения уровень ММП-7 у пациентов с тяжелой ВП был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (2,20 [1,45; 3,77] против 0,81 [0,50; 1,02] нг/мл, $p = 0,0006$). Уровень ММП-2 был также выше у пациентов с ВП, чем в контроле (155,00 [132,36; 196,36] против 133,78 [127,88; 142,60] нг/мл, $p = 0,050$). По уровню комплексов ММП-9/ТИМР-1 и ММП-9/ТИМР-2 статистически значимых различий с контрольной группой не выявлено. В последующие сроки наблюдения медианные

Таблица 1

Динамика показателей MMP-2, MMP-7, MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-2 в сыворотке крови у пациентов с тяжелой ВП

Показатель	1-е сутки, n = 55	3-и сутки, n = 50	6-е сутки, n = 49	9-е сутки, n = 48	12-е сутки, n = 40
MMP-2	155,00* [132,36; 196,36]	151,59* [121,73; 208,14]	164,83* [140,42; 207,51]	169,24* [131,80; 210,04]	162,90* [122,57; 192,27]
MMP-7	2,20* [1,45; 3,77]	1,83* [1,15; 3,88]	3,17* [1,78; 5,08]	2,40* [1,65; 3,85]	3,18* [1,05; 4,34]
MMP-9/TIMP-1 Complex	9,08 [8,42; 10,39]	9,70 [8,13; 10,29]	9,87* [8,96; 10,82]	9,46 [8,70; 10,32]	7,98 [7,43; 8,19]
MMP-9/TIMP-2 Complex	0,42* [0,34; 0,51]	0,40* [0,36; 0,55]	0,41* [0,37; 0,49]	0,41* [0,36; 0,42]	0,40* [0,36; 0,45]

Примечание: * – статистическая достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).

значения MMP-2 и комплексов MMP-9/TIMP не демонстрировали выраженной однонаправленной динамики, уровень MMP-7 снижался к 3-м суткам с последующими колебаниями значений (табл.).

Статистически значимые сдвиги в динамике были выявлены для MMP-7 и комплекса MMP-9/TIMP-1. MMP-7 существенно снижался к 3-м суткам наблюдения ($p = 0,028$), увеличиваясь к 6-м суткам ($p < 0,05$) и продолжая быть высоким вплоть до 12 суток. Для комплекса MMP-9/TIMP-1 изменения проявлялись преимущественно на позднем этапе наблюдения: наиболее выраженными были различия между 9-ми и 12-ми сутками ($p = 0,048$).

Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов с тяжелым течением ВП в 1-е сутки наблюдения выявлено статистически значимое повышение уровня MMP-7 и MMP-2 по сравнению с группой контроля, тогда как различий в содержании комплексов MMP-9/TIMP-1 не зафиксировано, в то же время содержание комплексов MMP-9/TIMP-2 у пациентов с ВП имело тенденцию к снижению. В динамике медианные значения MMP-2 и комплексов MMP-9/TIMP не демонстрировали выраженной однонаправленной тенденции, тогда как MMP-7 снижался к 3-м суткам с последующим нарастанием в 1,5 раза к 12-м суткам. Полученный профиль указывает на возможное преобладание ранних деструктивных процессов, связанных с протеаз-зависимой перестройкой тканей легких и барьерной дисфункцией, при сравнительно стабильном уровне отдельных компонентов протеазно-антипротеазного контроля.

С патофизиологической точки зрения MMP рассматриваются как важные регуляторы воспаления и ремоделирования внеклеточного матрикса в легких. Повышение MMP-7 и MMP-2 уже в ранние сроки заболевания может отражать активное вовлечение механизмов тканевого ремоделирования и эпителиального ответа в условиях тяжелой ВП. В литературе, посвященной протеазам и антипротеазам при заболеваниях легких, подчеркивается, что смещение протеазного

баланса может определять как выраженность повреждения, так и особенности последующего восстановления ткани [12, 13].

В данной работе оценивались комплексы MMP-9/TIMP, которые отражают связанную фракцию фермента, и это могло снизить вероятность выявления межгрупповых различий, если основная вариабельность реализуется через свободную форму MMP-9 или через локальные процессы [14]. В то же время нами было выявлено снижение количества комплексов MMP-9/TIMP2, что отражает нарушение процессов, регулирующих деградацию внеклеточного матрикса и усиление его повреждения.

Наблюдаемое снижение MMP-7 к 3-м суткам с последующим его увеличением может соответствовать смене фаз воспалительного процесса от ранней активации и повреждения барьерных структур к этапам частичного разрешения воспаления и репарации, которые при тяжелой ВП могут быть неоднородными во времени и зависеть от осложнений и проводимой терапии. Современные представления о тяжелой ВП и остром повреждении легких подчеркивают гетерогенность патофизиологических траекторий даже при сходной изначальной тяжелой клинической картине, что затрудняет выявление «линейной» динамики отдельных биомаркеров [2, 6, 9]. В этом контексте вариабельность MMP-7 на 6–12-е сутки может отражать различия в темпах тканевого восстановления и выраженности остаточного воспаления.

В исследуемой выборке утяжеление пневмонии сопровождалось более выраженной активацией протеолитического/ремоделирующего звена: уже в 1-е сутки у пациентов с тяжелой ВП уровень MMP-7 был примерно в 2,7 раза выше, чем в контроле, и оставался повышенным весь последующий период наблюдения. Одновременно медиана комплекса MMP-9/TIMP-1 увеличивалась в ходе наблюдения, а комплекс MMP-9/TIMP-2 в 1-е сутки и в динамике был ниже контроля ($p < 0,05$). В совокупности это поддерживает гипотезу, что утяжеление клинического течения связано с дисбалансом «протеаза/антипротеаза» и более выраженным повреждением легочной ткани.

Таким образом, ММР-7 потенциально может рассматриваться как ранний маркер тяжелого течения ВП. Однако для клинической интерпретации необходима оценка на расширенной выборке и сопоставление с признанными инструментами оценки тяжести (CURB-65, PSI и др.) и исходами (ОРИТ, длительность госпитализации, осложнения) [5, 6], а также необходимость комплексной стратификации риска и динамического наблюдения.

Исследование было выполнено в формате открытого клинического наблюдения, а контрольная группа была малочисленной, что ограничивает сопоставимость результатов и точность оценки межгрупповых различий и не позволяет полностью исключить влияние смешивающих факторов. В рамках настоящего анализа не проводилась корректировка с потенциальными конфаундерами (возраст, сопутствующие заболевания, объем и тип антибактериальной и респираторной терапии, сроки начала лечения), которые могли влиять как на уровни биомаркеров, так и на исходы. Указанные ограничения следует учитывать при интерпретации результатов; требуется подтверждение полученных закономерностей в более крупных исследованиях с унифицированным сбором клинических параметров и биоматериала. Кроме того, небольшое число летальных исходов ограничивало потенциальную статистическую значимость анализа ассоциаций биомаркеров с летальностью.

В перспективе планируется расширить выборку и стандартизировать точки отбора; дополнить панель показателей оценкой свободных форм ММР-9 и TIMP и расчетом соотношений протеазно-антипротеазного баланса; проанализировать связь ММР-7 с клиническими шкалами тяжести и исходов; рассмотреть многофакторные модели, объединяющие клинические параметры и биомаркеры, что соответствует современному подходу к стратификации риска при тяжелой ВП [8, 9].

Заключение

Динамическое наблюдение показало отсутствие выраженной однонаправленной траектории для ММР-2 и комплексов ММР-9/TIMP, тогда как уровень ММР-7 снижался к 3-м суткам с последующим увеличением; такая динамика может соответствовать смене фаз воспалительного повреждения и репарации при гетерогенном течении тяжелой ВП.

В совокупности результаты указывают, что при тяжелой ВП сывороточный уровень ММР-7 наиболее чувствительно отражает ранний компонент протеаз-зависимого ремоделирования и барьерной дисфункции и может быть перспективным ранним биомаркером тяжести.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МЕВ, КПА, КАВ

Сбор и обработка материала – КПА, БЕВ, ХЯА

Статистическая обработка – БЕВ, ХЯА

Написание текста – КПА, КАВ, МЕВ

Редактирование – МЕВ, АВК

Литература / References

1. Андержанова А.А., Мелешкина Ю.А. Внебольничная пневмония: диагностика, подходы к лечению. *Клиницист*. 2019;13(1–2):55–64. [Anderzhanova AA, Melyoshkina YuA. Community-acquired pneumonia: diagnosis, treatment approaches. *The Clinician*. 2019;13(1–2):55–64. (In Russ.)]. doi 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-55-64
2. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, van der Poll T. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25. doi: 10.1038/s41572-021-00259-0
3. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, Stephens JM, Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community-acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):876–884. doi: 10.1080/14760584.2023.2261785
4. Van Lint P, Libert C. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(4):217–223. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.04.001
5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crotthers K. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45–e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST
6. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res*. 2019;68:59–74. doi: 10.1007/s00011-018-1191-2
7. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and COVID-19 lung injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749–776. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003
8. Zhou J, Fang S, Zhu J, Su Y, Zhou H. Multiple Organ Dysfunction Syndrome Associated With Pneumonia: A Retrospective Study With a Focus on Respiratory Failure. *Br J Hosp Med*. 2025;86(5):1–13.
9. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, Carratalà J. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(3):273–282. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.002
10. Fan W, Gui B, Zhou X, Li L, Chen H. A narrative review on lung injury: Mechanisms, biomarkers, and monitoring. *Crit Care*. 2024;28(1):352. doi: 10.1186/s13054-024-05149-x
11. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002
12. Vandenbroucke RE, Libert C. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:904–927. doi: 10.1038/nrd4390
13. Van den Steen PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2002;37(6):375–536. doi: 10.1080/10409230290771546
14. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):55–71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003