

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-62-68>

Сравнительная характеристика диагностической значимости неинсулиновых индексов инсулинорезистентности в оценке воспаления при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени

Дуданова О.П.¹, Шиповская А.А.¹, Курбатова И.В.², Ларина Н.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации, (пр. Ленина 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

² Институт биологии – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», (Пушкинская ул., 11, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

Для цитирования: Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В., Ларина Н.А. Сравнительная характеристика диагностической значимости неинсулиновых индексов инсулинорезистентности в оценке воспаления при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 62–68 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-62-68

✉ Для переписки:

Дуданова

Ольга Петровна

odudanova@gmail.com

Дуданова Ольга Петровна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Шиповская Анастасия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., ст.н.с. лаборатории генетики

Ларина Надежда Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены

Резюме

Целью явилось определение диагностической значимости различных расчетных неинсулиновых индексов инсулинорезистентности (ИР) в качестве суррогатных маркеров воспаления при метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени (МАСБП) у пациентов без сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы. Обследован 51 больной МАСБП – 29 (56,9%) мужчин и 22 (43,1%) женщины и 40 здоровых доноров. Оценивались индексы ИР: триглицеридглюкозный индекс (ТГИ) = $\text{Ln}[(\text{триглицериды мг/дл} \times \text{глюкоза натощак мг/дл})/2]$; ТГИхиндекс массы тела (ТГИхИМТ); lipide accumulation product (LAP) для мужчин = $[(\text{окружность талии (ОТ) см} - 65) \times \text{ТГ (ммоль/л)}]$ и LAP для женщин = $[(\text{ОТ} - 58) \times \text{ТГ (ммоль/л)}]$; visceral adiposity index (VAI) для мужчин = $[\text{ОТ (см)} / 39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ (ммоль/л)} / 1,03) \times (1,31 / \text{ЛПВП (ммоль/л)})$ и VAI для женщин = $[\text{ОТ (см)} / 36,58 + 1,89 \times (\text{ИМТ})] \times (\text{ТГ (ммоль/л)} / 0,81) \times (1,52 / \text{ЛПВП (ммоль/л)})$ и отношение триглицеридов к липопротеинам высокой плотности (ТГ/ЛПВП). Методом ИФА определялись провоспалительные цитокины TNF- α («Cloud-clone corp», США), ИЛ-1 β , ИЛ-6 («Вектор-Бест», Россия) и ИЛ-8 («Cloud-clone corp», США).

Результаты. Все индексы ИР у пациентов МАСБП достоверно превышали таковые у здоровых доноров: максимально увеличился LAP – в 4,5 раза ($p=0,003$), VAI – в 2,6 раза ($p=0,04$), ТГИ х ИМТ – в 2,3 раза ($p=0,03$), ТГ/ЛПВП – в 2,1 раза ($p<0,001$) и ТГИ – в 1,1 раза ($p<0,001$). При анализе корреляционных связей ИР с показателями воспаления выявлялась прямая корреляционная связь ТГ/ЛПВП с уровнями ИЛ-8 – $r=0,63$ ($p=0,02$), ИЛ-6 – $r=0,52$ ($p=0,04$) и АСТ – $r=0,56$ ($p=0,001$). ТГИ коррелировал с уровнем ИЛ-8 – $r=0,65$ ($p=0,02$).

Заключение. Диагностическую значимость в качестве суррогатного маркера воспаления при МАСБП продемонстрировал ТГ/ЛПВП – легкодоступный и недорогой индекс инсулинорезистентности.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, неинсулиновые индексы инсулинорезистентности, воспаление, цитокины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: URMJGK





Comparative characteristics of the diagnostic significance of non-insulin indices of insulin resistance in assessing inflammation in metabolically associated steatotic liver disease

O.P. Dudanova¹, A.A. Shipovskaya¹, I.V. Kurbatova², N.A. Larina¹

¹ Petrozavodsk State University, (33, Lenina Str., Petrozavodsk, 185910, Russia)

² Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, (11, Pushkinskaja Str., Petrozavodsk, 185910, Russia)

For citation: Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V., Larina N.A. Comparative characteristics of the diagnostic significance of non-insulin indices of insulin resistance in assessing inflammation in metabolically associated steatotic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 62–68. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-62-68

✉ **Corresponding author:**

Olga P. Dudanova
odudanova@gmail.com

Anastasiya A. Shipovskaya, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; ORCID: 0000–0003–3830–6446

Olga P. Dudanova, MD, PhD, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene; Scopus Author ID: 6603343207, ORCID: 0000–0003–2613–5694

Irina V. Kurbatova, PhD, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics; Scopus Author ID: 6603406315, ORCID: 0000–0001–7620–7065

Nadezhda A. Larina, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene; ORCID: 0000–0002–0255–4054

Summary

The aim of the study was to determine the diagnostic value of various calculated non-insulin indices of insulin resistance (IR) as surrogate markers of inflammation in metabolically associated steatotic liver disease (MASLD) in patients without type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. Fifty-one patients with MASLD were examined: 29 (56.9%) men and 22 (43.1%) women and 40 healthy donors. The IR indices were estimated: triglyceride-glucose index (TGI) = $\ln[(\text{triglycerides mg/dl} \times \text{fasting glucose mg/dl})/2]$; TGI x body mass index (TGI x BMI); lipid accumulation product (LAP) for men = $[(\text{waist circumference (WC) cm} - 65) \times \text{TG (mmol/L)}]$ and LAP for women = $[(\text{WC} - 58) \times \text{TG (mmol/L)}]$; visceral adiposity index (VAI) for men = $[\text{WC (cm)}/39.68 + (1.88 \times \text{BMI})] \times (\text{TG (mmol/L)}/1.03) \times (1.31/\text{HDL (mmol/L)})$ and VAI for women = $[\text{WC (cm)}/36.58 + 1.89 \times (\text{BMI})] \times (\text{TG (mmol/L)}/0.81) \times (1.52/\text{HDL (mmol/L)})$ and the ratio of triglycerides to high-density lipoproteins (TG/HDL). The ELISA method was used to determine the proinflammatory cytokines TNF- α ("Cloud-clone corp", USA), IL-1 β , IL-6 ("Vector-Best", Russia) and IL-8 ("Cloud-clone corp", USA).

Results. All IR indices in patients with MASLD significantly exceeded those in healthy donors: LAP increased to the maximum – 4.5 times ($p = 0.003$), VAI – 2.6 times ($p = 0.04$), TGI x BMI – 2.3 times ($p = 0.03$), TG/HDL – 2.1 times ($p < 0.001$) and TGI – 1.1 times ($p < 0.001$). When analyzing the correlation links of IR with inflammation indicators, a direct correlation was found between TG/HDL and the levels of IL-8 – $r = 0.63$ ($p = 0.02$), IL-6 – $r = 0.52$ ($p = 0.04$) and AST – $r = 0.56$ ($p = 0.001$). TGI correlated with the level of IL-8 – $r = 0.65$ ($p = 0.02$).

Conclusion. TG/HDL, an easily accessible and inexpensive index of insulin resistance, has demonstrated diagnostic value as a surrogate marker of inflammation in MASLD.

Keywords: metabolically associated steatotic liver disease, non-insulin indices of insulin resistance, inflammation, cytokines

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

Введение

Инсулинорезистентность и воспаление являются двунаправленными взаимозависимыми патофизиологическими механизмами в развитии и прогрессировании метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени (МАСБП), которой страдают более 30% мирового населения [1]. Если

инсулинорезистентность является универсальным признаком всех форм МАСБП, начиная от стеатоза печени (СП), то воспаление возникает только на стадии стеатогепатита (СГ). Стеатоз печени относится к благоприятной непрогрессирующей форме МАСБП, а стеатогепатит, который развивается

в среднем у 20% пациентов СП, приводит к формированию цирроза печени (ЦП) и у 1–2% – к гепатоцеллюлярной карциноме. Риск смерти от печеночно-сосудистых причин значительно возрастает, как только СП трансформируется в СГ.

Воспалительные сигнальные процессы в печени возникают вследствие множественных перекрестных взаимодействий между гибнущими гепатоцитами и иммунными клетками. Гибель гепатоцитов происходит в результате повреждения внутриклеточных структур под влиянием свободных радикалов, образующихся при дефектах электронно-транспортной сети митохондрий, страдающих от перегрузки свободными жирными кислотами (СЖК), источником которых являются гипертрофированные белые адипоциты в условиях инсулинорезистентности (ИР) [2].

Липотоксичные молекулы в гепатоцитах активируют факторы транскрипции и многочисленные сигнальные пути, ответственные за экспрессию генов воспалительного ответа и синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов – ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, в результате развивается воспаление. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, ингибируют инсулиновую сигнализацию, способствуя инсулинорезистентности. Таким образом, ИР и воспаление являются взаимозависимыми, двунаправленными и синергичными патофизиологическими процессами, которые формируют порочный круг и определяют прогрессирование МАСБП, и ранняя диагностика этих патологических состояний крайне важна для прогноза клинического течения МАСБП и выбора терапевтической тактики при ней [3, 4, 5].

Для оценки ИР используются различные индексы ИР, которые продемонстрировали свою клиническую значимость в распознавании метаболических нарушений, в распознавании НАЖБП и ранней диагностике предиабета. Выделяют 2 группы маркеров ИР: 1 – индексы, для расчета которых требуется определение уровня инсулина в крови (НОМА-IR, QUICKI) и 2 – индексы, не

содержащие инсулина. Вторая группа индексов чаще применяется в реальной жизни, так как содержит легкодоступные показатели липидного обмена, глюкозу и антропометрические показатели – окружность талии (ОТ) и индекс массы тела (ИМТ). К ним относятся триглицеридглюкозный индекс (ТГИ); его модификация ТГ/ИМТ; отношение ТГ к липопротеинам высокой плотности – ТГ/ЛПВП; LAP – lipide accumulation product, включающий ОТ и триглицериды (ТГ); VAI – visceral adiposity index, учитывающий ИМТ, ОТ, ТГ и ЛПВП. Данные индексы подтвердили свое клиническое значение в оценке ИР при НАЖБП во многих клинических исследованиях [6–12].

Золотым стандартом диагностики лобулярного воспаления при стеатогепатите является прижизненное гистологическое исследование биоптата печени, но данный метод ограничен своей инвазивностью, финансовой затратностью, этическими нормами, вариабельностью выборки и вариабельностью интерпретации. В то же время к чувствительным показателям воспаления относятся биологически активные молекулы – цитокины и хемокины, секретируемые иммунными клетками, роль которых при НАЖБП, в том числе связь с лобулярным воспалением, выявленном при биопсии печени, доказана многими исследованиями, включавшими десятки тысяч пациентов [13, 14], но практическое их использование в общеклинической практике малодоступно. Нет информации о роли неинсулиновых индексов ИР в качестве не только показателей нарушенной чувствительности тканей к инсулину до развития СД2, но и в качестве суррогатных маркеров воспаления при НАЖБП. Оценка неинсулиновых индексов ИР предпочтительна, так как определение инсулина малодоступно в реальной клинической практике.

Целью работы явилось определение диагностической и клинической значимости различных расчетных неинсулиновых индексов ИР в качестве маркеров воспаления и оценке тяжести течения МАСБП у пациентов без СД2.

Материалы и методы

Нами оценивались индексы ИР: ТГИ, ТГ/ИМТ, LAP, VAI, ТГ/ЛПВП, – у пациентов МАСБП, диагностированной согласно клиническим рекомендациям РГА и НОГР [15, 16]. Исключались из исследования пациенты с острыми и хроническими инфекциями, страдающие СД2, вирусными, алкогольными, аутоиммунными, лекарственными гепатитами, циррозом печени, злокачественными образованиями и принимающие липидкорректирующие препараты. Венозная кровь собиралась утром натощак после 10-часового голодания. Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора Micro-SS и Micro-SS Plus (HTI, США). Биохимические показатели исследовались на автоматических анализаторах Random Access A-15 и A-25 (BioSystems, Испания). Методом иммуноферментного анализа в крови определялись уровни провоспалительных цитокинов – ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8

(тест-системы «High Sensitive ELISA Kit for Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α)», «CLOUD-CLONE CORP.», США; «Интерлейкин – (ИЛ1 β) – ИФА – Бест», «Вектор-Бест», Россия; «Интерлейкин-6 – ИФА – Бест», «Вектор-Бест», Россия; «ELISA Kit for IL8», «CLOUD-CLONE CORP.», США, – на планшетном мультимодальном ридере SuPerMax 3100 («Flash Spectrum», Китай).

Рассчитывались ИР: ТГИ = $\ln[(\text{триглицериды мг/дл} \times \text{глюкоза натощак мг/дл})/2]$; ТГ/ИМТ; ТГ (мг/дл)/ЛПВП (мг/дл); LAP для мужчин = $[(\text{окружность талии (ОТ) см} - 65) \times \text{ТГ (ммоль/л)}]$ и LAP для женщин = $[(\text{ОТ} - 58) \times \text{ТГ (ммоль/л)}]$; VAI для мужчин = $[\text{ОТ (см)}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})] \times (\text{ТГ (ммоль/л)}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП (ммоль/л)})$ и VAI для женщин = $[\text{ОТ (см)}/36,58 + 1,89 \times (\text{ИМТ})] \times (\text{ТГ (ммоль/л)}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП (ммоль/л)})$.

Контрольную группу составили 40 условно здоровых лиц: 19 мужчин и 21 женщина в возрасте

34,91±11,93 года с ИМТ – 19,59±8,11 кг/м² и окружностью талии 80,0±7,90 см.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения «Statgraphics7». Непрерывные переменные представлялись как средние значения ± SD,

а категориальные – в процентах (%). Разница показателей между группами оценивалась с применением теста Вилкоксона-Манна-Уитни, а корреляционные связи определялись методом Спирмена. За статистически значимые принимались значения $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов МАСБП антропометрические и большинство лабораторных показателей, отражающих метаболическую дисфункцию и воспалительный процесс, достоверно превышали таковые у здоровых лиц контрольной группы (табл. 1). Исключение составили АСТ, ЛПНП, ЛПВП, ИЛ-1β, уровень которых достоверно не изменялся при МАСБП. Все индексы ИР у пациентов МАСБП достоверно превышали таковые у здоровых доноров (табл. 1).

Среди ИР при НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами наиболее значимо повышался LAP – в 4,5 ($p = 0,003$) раза, VAI – в 2,6 ($p = 0,04$) раза, ТГИ×ИМТ – в 2,3 ($p = 0,03$) раза. В меньшей степени увеличивался ТГ/ЛПВП – в 2,1 ($p < 0,001$) раза

и ТГИ – в 1,1 ($p < 0,001$) раза, но рост их был более достоверным, чем динамика других ИР.

Среди показателей иммунного воспаления более значительно и высоко достоверно увеличивался уровень ИЛ-8 – в 1,74 ($p = 0,001$) раза, TNF-α – в 1,67 ($p < 0,001$) раза, менее значимо – ИЛ-6 – в 1,37 ($p = 0,06$) раза и практически не изменялся уровень ИЛ-1β.

При анализе корреляционных связей ИР с показателями воспаления выявлялась достоверная прямая корреляционная связь ТГ/ЛПВП с уровнями ИЛ-8 – $r = 0,63$ ($p = 0,02$), ИЛ-6 – $r = 0,52$ ($p = 0,04$) и АСТ – $r = 0,56$ ($p = 0,001$) (табл. 2). ТГИ коррелировал с уровнем ИЛ-8 – $r = 0,65$ ($p = 0,02$). Другие индексы ИР не демонстрировали значимой связи с маркерами воспаления при МАСБП.

Таблица 1.

Клинико-лабораторные показатели и индексы инсулинорезистентности у пациентов МАСБП и здоровых лиц (M±m)

Table 1.

Clinical and laboratory parameters and indices of insulin resistance in patients with MASLD and healthy individuals (M±m)

Показатели	МАСБП, n=51	Контрольная группа, n=40	p-значение
Возраст, годы	50,83±11,09	34,91±11,93	<0,001
Мужчины, n (%)	29 (56,86%)	22 (43,14%)	>0,05
ОТ, см	124,56±20,85	81,00±15,00	<0,001
ИМТ, кг/м ²	37,37±7,83	19,59±8,11	0,001
АЛТ, Ед/л	19,82±5,68	15,16±4,67	<0,001
АСТ, Ед/л	21,36±4,60	20,88±9,94	0,49
ГГТП, Ед/л	27,39±12,18	14,98±6,67	0,026
Холестерин, ммоль/л	5,35±1,16	4,48±1,12	0,004
ЛПНП, ммоль/л	3,62±1,05	2,80±1,11	0,41
ЛПВП, ммоль/л	1,22±0,29	1,46±0,63	0,240
Триглицериды, ммоль/л	1,96±1,03	1,13±0,60	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,97±1,49	4,85±1,00	<0,001
TNF-α, пг/мл	6,01±1,91	3,62±1,81	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	4,59±3,65	5,14±3,05	0,97
ИЛ-6, пг/мл	4,52±3,03	3,29±3,61	0,062
ИЛ-8, пг/мл	13,68±7,21	7,87±4,09	0,001
ТГИ	9,06±0,63	7,93±1,86	<0,001
ТГИ x ИМТ	343,64±80,2	150,52±75,17	0,028
ТГ/ЛПВП	3,70±3,23	1,78±1,18	<0,001
VAI	3,30±1,95	1,28±0,84	0,039
LAP	148,07±116,20	32,85±18,54	0,003

Таблица 2.

Корреляции между индексами инсулинорезистентности и показателями воспаления при МАСБП

Table 2.

Correlations between insulin resistance indices and inflammatory markers in MASLD

Показатели	ИЛ-8	ИЛ-6	TNF-α	ИЛ-1β	АЛТ	АСТ
ТГ/ЛПВП	0,63 ($p = 0,02$)	0,52 ($p = 0,04$)	0,39 ($p = 0,12$)	0,30 ($p = 0,55$)	0,158 ($p = 0,42$)	0,56 ($p = 0,001$)
ТГИ	0,65 (0,02)	0,43 ($p = 0,10$)	0,094 ($p = 0,71$)	-0,18 ($p = 0,73$)	0,22 ($p = 0,285$)	0,333 ($p = 0,08$)
ТГИxИМТ	0,60 ($p = 0,30$)	0,39 ($p = 0,75$)	-0,80 ($p = 0,11$)	0,12 ($p = 0,68$)	0,21 ($p = 0,58$)	-0,06 ($p = 0,87$)
VAI	0,41 ($p = 0,12$)	0,34 ($p = 0,28$)	-0,9 ($p = 0,28$)	0,01 ($p = 0,15$)	0,279 ($p = 0,59$)	0,02 ($p = 0,96$)
LAP	0,39 ($p = 0,09$)	0,29 ($p = 0,08$)	-0,89 ($p = 0,29$)	0,24 ($p = 0,42$)	0,63 ($p = 0,12$)	0,216 ($p = 0,64$)

Обсуждение

Нами выявлен достоверный рост всех инсулиновых индексов ИР – ТГ/ЛПВП, ТГИ, ТГИхИМТ, LAP, VAI – при МАСБП по сравнению со здоровыми лицами. Данный факт подтверждал диагностическую значимость данных расчетных индексов в распознавании резистентности тканей к инсулину при МАСБП. Только ТГ/ЛПВП среди всех индексов достоверно коррелировал с большинством показателей иммунного воспаления – с уровнями цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6 и АСТ. Преимущественная роль данного индекса в оценке инсулинорезистентности и воспаления патофизиологически обоснована. ТГ, которые накапливаются в печени относятся к нейтральным липидам, но при увеличении их содержания увеличивается секреция ЛПОНП в кровоток, определяя атерогенный характер дислипидемии при МАСБП. ЛПОНП содержат белок АРОВ-100, синтез которого в гепатоцитах компенсаторно возрастает, чтобы ограничить дальнейшее накопление ТГ в печени. В результате синтез другого протеина – АРОА-1, входящего в состав ЛПВП, снижается, как снижается и образование ЛПВП, защищающих ткани от холестерина. Кроме того, выявлено, что низкая активность PPAR способствует уменьшению синтеза и секреции ЛПВП при МАСБП [17]. О диагностической значимости ТГ/ЛПВП в качестве маркера ИР сообщают и другие авторы [18–21]. Египетские исследователи нашли связь ТГ/ЛПВП с гистологическими показателями при НАСГ: с дольковым воспалением и баллонированием гепатоцитов и сделали заключение об использовании данного индекса в качестве предиктора стеатогепатита [22].

ТГИ коррелировал только с уровнем ИЛ-8. Индексы, включавшие наряду с липидными показателями антропометрические данные – ОТ и / или ИМТ (VAI, LAP и ТГИ х ИМТ), не показали связи ни с одним из использованных показателей воспаления. Данный факт мог быть связан с тем, что ИМТ и ОТ бывают высокими у лиц с так называемым «метаболически здоровым ожирением». Такое состояние выявляется у 10–30% населения, особенно часто у женщин, для которых характерно глутеифеморальное ожирение, когда значительно увеличена подкожная жировая клетчатка в области ягодиц и бедер. У них менее выражено печеночное и висцеральное ожирение, они могут иметь нормальный или субнормальный уровень липидов и глюкозы, сохраненную чувствительность к инсулину, несмотря на повышенный ИМТ и ОТ. Подкожная белая жировая ткань у таких лиц вырабатывает большее количество адипонектина и меньше ДПП-4, ретинолсвязывающего белка, СРБ и других воспалительных медиаторов [23]. Метаболически здоровое ожирение не является совсем безопасным для здоровья человека, но риск развития ИР и МАСБП при нем ниже, чем у лиц с висцеральным ожирением.

Хотя известно, что ОТ отражает количество висцеральной жировой ткани, которая является основным источником СЖК и коррелирует с ИР, но в литературе имеются и другие противоречивые данные в отношении диагностической значимости

ОТ при НАЖБП. Так, ряд авторов находят более значительную корреляцию ИР с содержанием ТГ в печени, а не с объемом висцерального жира [24]. У многих лиц, особенно азиатского происхождения, с нормальной окружностью талии и без признаков ожирения выявляется ИР, ассоциированная с содержанием внутрипеченочного, а не висцерального жира [24]. Кроме того, некоторые авторы не нашли снижения ИР и улучшения метаболических функций после резекции большого сальника и уменьшения ОТ в краткосрочном и отдаленном периоде [25, 26, 27]. Также необходимо отметить, что измерение окружности талии и расчет ИМТ, осуществляемые человеком, являются менее точными способами оценки метаболических нарушений, чем определение сыровоточных биохимических параметров, осуществляемых в автоматическом лабораторном анализаторе.

В нашем исследовании среди цитокинов при МАСБП самый значительный рост отмечался со стороны ИЛ-8, затем – ИЛ-6, и с данными цитокинами коррелировал ТГ/ЛПВП. ИЛ-8 или хемокин CXCL8 – один из основных провоспалительных хемокинов, синтезируемых макрофагами. Он привлекает в очаг воспаления нейтрофилы, которые выполняют несколько разных функций при МАСБП: с одной стороны, секретируя свободные радикалы, нейтрофильные ловушки, ферменты, они повреждают ткань, способствуют формированию ИР, но с другой стороны, благодаря фагоцитозу погибших клеток они направляют хроническое воспаление по пути разрешения, вызывают деградацию внеклеточного матрикса, препятствуют фиброзу. Ранее роль нейтрофилов в воспалении при МАСБП недооценивалась. В одном из последних метаанализов, включившем 46 исследований по 15 различным хемокинам при НАЖБП с использованием 4753 пациентов и 4059 контрольных лиц, CXCL8 имел самый высокий ранг при НАЖБП [28]. Тесная связь ТГ/ЛПВП с ИЛ-8 свидетельствовала о роли данного индекса ИР в качестве суррогатного маркера воспаления при МАСБП.

Очень слабый рост по сравнению со здоровыми лицами был выявлен со стороны ИЛ-1 β , несколько более значительный – со стороны TNF- α , но оба цитокина не коррелировали ни с одним индексом ИР. ИЛ-1 β освобождается в кровь из клеток при активации инфламмосомы и превращении под действием каспазы-1 про-ИЛ-1 β в зрелый ИЛ-1 β . Данный цитокин является ключевым медиатором воспаления, и увеличивается при многих заболеваниях аутоиммунной и инфекционной природы. МАСБП характеризуется слабовыраженным воспалением, видимо, поэтому рост ИЛ-1 β был незначительным. Кроме того, период полужизни ИЛ-1 β в циркуляции очень короткий, около 2,5 часов, и он быстро разрушается, по этой причине, видимо, концентрация его у обследованных пациентов могла быть низкой, и связи с ИР не обнаруживалось [29]. Чилийские авторы также не выявляли связи между ИЛ-1 β и НОМА-IR, и между ИЛ-1 β и гистологическими параметрами у метаболически нездоровых лиц [30]. TNF- α относится к одному из индукторов

воспаления и ИР, но он также обеспечивает выживание клеток печени, и его роль при НАЖБП неоднозначна [31]. ИЛ-6 наряду с провоспалительными свойствами, как и ТНФ- α , обладает рядом защитных функций, способствуя регенерации клеток,

и блокада ИЛ-6 может увеличивать риск НАЖБП [32]. Патофизиологическая связь ИР с цитокинами ТНФ- α и ИЛ-6, и значение данных маркеров в диагностике нарушения метаболизма и воспаления при МАСБП требует дальнейшего изучения.

Заключение

Нами определена роль неинсулинового индекса инсулинорезистентности ТГ/ЛПВП в качестве сурrogатного маркера воспаления при МАСБП на основании его прямой связи с показателями воспалительного процесса в печени: уровнями интерлейкина-8, интерлейкина-6 и аспартатаминотрансферазы.

Данный индекс является легкодоступным, простым и недорогим параметром, который может многократно определяться врачом или медсестрой в учреждениях первичного звена здравоохранения для оценки тяжести МАСБП и эффективности терапевтических вмешательств.

Финансирование

Статья подготовлена на основе исследования, проведённого в рамках реализации Программы поддержки НИОКР студентов и аспирантов ПетрГУ, финансируемой Правительством Республики Карелия (соглашение № КГРК-24/35), а также в рамках государственного задания по теме № FMEN-2022–0009 (№ гос. регистрации № 122031100064–4).

Funding

The article is based on a study conducted within the framework of the R&D Support Program for Students and Postgraduates of PetrSU, financed by the Government of the Republic of Karelia (agreement No. KGRK-24/35), as well as within the framework of the state assignment on topic No. FMEN-2022–0009 (state registration No. 122031100064–4).

Литература | References

1. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
2. Samuel V.T., Shulman G.I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12–22. doi: 10.1172/JCI77812.
3. Chen Z., Yu R., Xiong Y. et al. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):203. doi: 10.1186/s12944-017-0572-9.
4. Ota T. Molecular Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)/Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Exp Med Biol*. 2021;1261:223–229. doi: 10.1007/978-981-15-7360-6_20.
5. Vesković M., Šutulović N., Hrnčić D. et al. The interconnection between hepatic insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – the transition from an adipocentric to liver-centric approach. *Current issues in molecular biology*. 2023;45(11):9084–9102. doi: 10.3390/cimb45110570.
6. Kahn H.S. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care*. 2006;29(1):151–153. doi: 10.2337/diacare.29.1.151.
7. Guerrero-Romero F., Simental-Mendia L.E., Gonzalez-Ortiz M. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347–51. doi: 10.1210/jc.2010-0288.
8. Oh J.Y., Sung Y.A., Lee H.J. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(8):1690–1694. doi: 10.1002/oby.20096.
9. Fan N., Peng L., Xia Z. et al. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a surrogate for nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2019;18:1–6. doi: 10.1186/s12944-019-0986-7.
10. Sheng G., Lu S., Xie Q. et al. The usefulness of obesity and lipid-related indices to predict the presence of Non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):134. doi: 10.1186/s12944-021-01561-2.
11. Ebrahimi M., Seyedi S.A., Nabipoorashrafi S.A. et al. Lipid accumulation product (LAP) index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023 Mar 15;22(1):41. doi: 10.1186/s12944-023-01802-6.
12. Sasaki N., Ueno Y., Higashi Y. Indicators of insulin resistance in clinical practice. *Hypertens Res*. 2024; 47(4):978–980. doi: 10.1038/s41440-023-01566-7.
13. Pan X., Chiwanda Kaminga A., Liu A. et al. Chemokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2020;11:1802. doi: 10.3389/fimmu.2020.01802.
14. He Y., Hwang S., Ahmed Y.A., Feng D. et al. Immunopathobiology and therapeutic targets related to cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jan;18(1):18–37. doi: 10.1038/s41423-020-00580-w.
15. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
16. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific

- Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ) doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
17. Chen Ch., Li H., Song J., Zhang Ch. et al. Role of Apolipoprotein A1 in PPAR Signaling Pathway for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PPAR research*. 2022;2022(1):4709300. doi: 10.1155/2022/4709300.
 18. Chauhan A., Singhal A., Goyal P. TG/HDL Ratio: A marker for insulin resistance and atherosclerosis in prediabetics or not? *J Family Med Prim Care*. 2021;10(10):3700–3705. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_165_21.
 19. Flores-Guerrero J.L., Been R.A., Shalaurova I. et al. Triglyceride/HDL cholesterol ratio and lipoprotein insulin resistance Score: Associations with subclinical atherosclerosis and incident cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2024;553:117737. doi: 10.1016/j.cca.2023.117737. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117737>
 20. Baneu P., Vacarescu C., Dragan S.R. et al. The Triglyceride/HDL Ratio as a Surrogate Biomarker for Insulin Resistance. *Biomedicines*. 2024;12(7):1493. doi: 10.3390/biomedicines12071493.
 21. Hegazy M., Saleh S.A., Ezzat A., Behiry M.E. Novel Application of the Traditional Lipid Ratios as Strong Risk Predictors of NASH. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:297–305. doi: 10.2147/DMSO.S229590.
 22. Bluher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*. 2021; 41(3): bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
 23. Korenblat K.M., Fabbrini E., Mohammed B.S., Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1369–1375. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.075.
 24. Tamura Y. Ectopic fat, insulin resistance and metabolic disease in non-obese Asians: investigating metabolic gradation. *Endocr J*. 2019;66(1):1–9. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0435.
 25. Fabbrini E., Tamboli R.A., Magkos F. et al. Surgical Removal of Omental Fat Does Not Improve Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk Factors in Obese Adults. *Gastroenterology*. 2010;139(2):448–455. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.056.
 26. Andersson D.P., Eriksson-Hogling D., Backdahl J. et al. J. Omentectomy in Addition to Bariatric Surgery—a 5-Year Follow-up. *Obes Surg*. 2017;27(4):1115–1118. doi: 10.1007/s11695-017-2576-y.
 27. Lee Y., Pedziwiatr M., Major P. et al. The effect of omentectomy added to bariatric surgery on metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Nov;14(11):1766–1782. doi: 10.1016/j.soard.2018.08.003.
 28. Pan X, Chiwanda Kaminga A, Liu A. et al. Chemokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2020;11:1802. doi: 10.3389/fimmu.2020.01802.
 29. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011; 22(4):189–195. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001.
 30. Quezada N., Valencia I., Torres J. et al. Insulin resistance and liver histopathology in metabolically unhealthy subjects do not correlate with the hepatic abundance of NLRP3 inflammasome nor circulating IL-1 β levels. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2021;9(1): e00197. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001975.
 31. Hadizadeh F., Faghihimani E., Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2017;8(2):11. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11.
 32. Li S., Chen L., Lv G. Li, S. et al. Interleukin-6 receptor blockade can increase the risk of nonalcoholic fatty liver disease: Indications from mendelian randomization. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:905936. doi: 10.3389/fphar.2022.905936.