

Научная статья

УДК 616.248

DOI: 10.17816/pmj41535-44

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И ЭНДОТОКСИНЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

М.А. Грахова^{1,2*}, И.А. Трошина¹, Т.И. Голубева¹, А.М. Павлова¹, А.П. Плужникова²

¹Тюменский государственный медицинский университет,

²Областная клиническая больница № 1, г. Тюмень, Российская Федерация

INFLUENCE OF INTESTINAL PERMEABILITY AND ENDOTOXINEMIA ON THE COURSE OF ASTHMA IN OBESE PATIENTS

M.A. Grakhova^{1,2*}, I.A. Troshina¹, T.I. Golubeva¹, A.M. Pavlova¹, A.P. Pluzhnikova

Tyumen State Medical University,

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russian Federation

Цель. Изучить особенности течения тяжелой бронхиальной астмы (БА) в сочетании с ожирением, а также оценить взаимосвязь уровня кишечного эндотоксина (ЭТ) и фекального зонгулина с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у данной когорты пациентов.

Материалы и методы. В исследование было включено 98 пациентов с БА в сочетании с ожирением (1-я группа – легкая БА ($n = 47$), 2-я группа – тяжелая БА ($n = 51$)) и 45 человек с ожирением без БА (группа сравнения). Всем пациентам выполнено комплексное стандартное обследование, а также определение уровня кишечного ЭТ, фекального зонгулина, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IgE общего,

© Грахова М.А., Трошина И.А., Голубева Т.И., Павлова А.М., Плужникова А.П., 2024

тел. +7 919 959 10 79

e-mail: mari.grakhova@yandex.ru

[Грахова М.А. (*контактное лицо) – врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-1657-0695; Трошина И.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-7772-8302; Голубева Т.И. – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-3909-5364; Павлова А.М. – врач-эндокринолог, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-2172-111X; Плужникова А.П. – врач-пульмонолог, ORCID: 0009-0000-3450-2816].

© Grakhova M.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Pavlova A.M., Pluzhnikova A.P., 2024

tel. +7 919 959 10 79

e-mail: mari.grakhova@yandex.ru

[Grakhova M.A. (*contact person) – Allergist-Immunologist, Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-1657-0695; Troshina I.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-7772-8302; Golubeva T.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Gastroenterologist, ORCID: 0000-0002-3909-5364; Pavlova A.M. – Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Endocrinologist, ORCID: 0000-0002-2172-111X; Pluzhnikova A.P. – Pulmonologist, ORCID: 0009-0000-3450-2816].

аллергопробы по показаниям. Для статистической обработки данных использовался пакет программы IBM SPSS Statistics 26.0. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов 1-й и 2-й групп медиана возраста дебюта составила 43 года. Медиана продолжительности БА статистически значимо была выше у пациентов 2-й группы и составила 14 [10; 19] лет ($p = 0,013$). В трех группах значения СРБhs существенно возрастали и были максимальными у пациентов с тяжелой БА ($p < 0,001$). Значимо более низкие показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, IL-10 ($p < 0,001$) с более частым неконтролируемым течением БА ($p = 0,008$) и редким контролем ($p = 0,009$) встречались у пациентов 2-й группы. Статистически значимо более высокие показатели TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17, кишечного ЭТ, фекального зонulina были выявлены у пациентов 2-й группы ($p \leq 0,001$). Уровень фекального зонulina положительно коррелировал с уровнем кишечного ЭТ у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$; $r_s = 0,813$). Были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи показателя фекального зонulina и кишечного ЭТ у пациентов 2-й группы с ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, отсутствием контроля БА, СРБhs, TNF- α , IL-6, IL-17, IFN- γ , ЛПНП и обратные корреляционные связи с IL-10, ЛПВП, ОФВ₁, АСТ-тестом; также выявлена отрицательная корреляция уровня фекального зонulina с ФЖЕЛ.

Выводы. Полученные результаты позволяют говорить о существовании клинического комплекса «тяжелая БА – ожирение – кишечная эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника», который характеризуется преобладанием провоспалительных маркеров, повышением кишечного ЭТ и фекального зонulina, сниженной функцией внешнего дыхания.

Ключевые слова. Тяжелая бронхиальная астма, ожирение, кишечный эндотоксин, зонулин.

Objective. To study the characteristics of asthma with a severe course in obese patients and to evaluate the relationship of the level of intestinal endotoxin (ET) and fecal zonulin with clinical, laboratory and instrumental indicators in such patients.

Materials and methods. The study included 98 patients with asthma combined with obesity (group 1 – mild asthma ($n = 47$), group 2 – severe asthma ($n = 51$)) and 45 obese patients without asthma composed the comparison group. A complete standard examination and tests were conducted in all the patients. Intestinal ET, fecal zonulin, TNF- α , IFN- γ , IL-4, 6, 10, 17, total IgE levels were assessed as well. The IBM SPSS Statistics 26.0 application software package was used for statistical calculations. The results were considered as statistically significant at the level of $p < 0,05$.

Results. In patients of both groups, the average age of onset was 43 years. The median duration of BA characteristics was higher in patients of group 2: 14 [10; 19] years ($p = 0.013$). In all groups, CRPhs values increased significantly and the highest ones were in patients with severe asthma ($p < 0.001$). Significantly lower levels of FVC, FEV1, FEV1/FVC, IL-10 ($p < 0.001$) with uncontrolled course of asthma ($p = 0.008$) and rare control ($p = 0.009$) occurred in patients of group 2. Higher levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, 17, intestinal ET, fecal zonulin were revealed in patients of group 2 ($p \leq 0.001$). The level of fecal zonulin positively correlated with the level of intestinal ET in patients of group 2 ($p < 0.001$, $r_s = 0.813$). In patients of group 2 direct correlations of the fecal zonulin and intestinal ET with BMI, WC, HC, WC/HC, lack of BA control, CRPhs, TNF- α , IL-6, 17, IFN- γ , LDL were established and inverse correlations were with IL-10, HDL, FEV1, AST; a negative correlation of fecal zonulin levels with FVC was also revealed.

Conclusions. The obtained results allow us to speak about the existence of a clinical complex “severe asthma – obesity – intestinal endotoxemia and increased intestinal permeability” which is characterized by the predominance of pro-inflammatory markers, increased levels of intestinal ET and fecal zonulin, reduced function of external breathing.

Keywords. Severe bronchial asthma, obesity, intestinal endotoxin, zonulin.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и ожирение – широко распространенные заболевания, в

последние годы наблюдается значительный рост синтропии этих двух состояний. Выделение отдельного фенотипа БА с ожирением говорит о значительном вкладе ожи-

рения в течение БА¹. Согласно данным исследований, фенотип «БА с ожирением» характеризуется более тяжелым течением, низким уровнем контроля заболевания, резистентностью к базисной терапии, частыми госпитализациями при обострении [1].

Тяжелая БА в сочетании с ожирением характеризуется специфическими патофизиологическими особенностями воспалительной реакции, где недостаточно изученной является роль кишечного эндотоксина (ЭТ), наряду с повышенной проницаемостью кишечника. Известно, что ЭТ связан как с нейтрофильным, так и с эозинофильным воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью дыхательных путей и резистентностью к глюкокортикоидам при БА [2]. Одно из современных направлений рассматривает роль микробиома кишечника и эндотоксинемии в формировании более тяжелого течения БА у данной группы пациентов. Зонулин – белок, контролирующий проницаемость эпителиального барьера кишечника [3]. Активация зонулинового пути провоцирует возникновение синдрома «дырявого» кишечника [4], а в совокупности с эндотоксинемией, через ось «кишечник – легкое» [5] – усугубляет течение БА у пациентов с ожирением.

Клинический комплекс «тяжелая БА – ожирение – кишечная эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника (повышение уровня зонулина)» в настоящее время является объектом для активного изучения с точки зрения раскрытия его патогенетической коморбидности, прогностических рисков течения заболеваний и определения тактики ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базах ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ было проведено исследование с участием 143 человек (98 пациентов имели диагноз БА в сочетании с ожирением, 42 составивших группу сравнения – с ожирением без БА). Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; длительность БА не менее года до включения в исследование; верифицированный диагноз БА тяжелой и легкой степени тяжести; ожирение I и II степени (ИМТ от 30 до 39,9 кг/м²); подписанные добровольные информированные согласия. Критерии не включения в исследования: БА, осложненная наличием тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; ИМТ менее 30 кг/м² и более 40 кг/м²; другие заболевания органов дыхания; беременность и/или период лактации; прием генно-инженерных биологических препаратов; курение пациента в момент включения в исследование. Согласно разработанным критериям, были сформированы две основные исследуемые группы: 1-я группа – легкая БА с ожирением ($n = 47$), 2-я группа – тяжелая БА с ожирением ($n = 51$). Диагноз, степень тяжести и уровень контроля БА устанавливался в соответствии с GINA 2023 г. и российскими клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма» (2021). Для оценки уровня контроля БА использовался опросник АСТ (Asthma Control test). Группой сравнения стали 45 пациентов с ожирением I и II степени (ИМТ от 30 до 39,9 кг/м²) без БА. Клинико-инструментальное обследование включало: антропометрическое исследование, спирометрию с бронхолитиком (аппарат «Спиrolан» ООО «Ланамедика», Россия); с помощью набора реагентов Beckman Coulter (США) выполнены общеклинические лабораторные обследования, липидный спектр (общий хо-

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023, available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (date of access: 01.03.2024).

лестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)), исследование С-реактивного белка (высокочувствительным методом – hs) в сыворотке крови. Уровень общего IgE в плазме крови измерялся с помощью набора тест-систем фирмы НПО «Диагностические системы» (Россия). Исследование TNF- α , IFN- γ , IL-4, 6, 10 проводилось с помощью набора реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия), определение цитокина IL-17 проводилось с помощью реагентов eBioscience (США). Уровень кишечного эндотоксина (ЭТ) в системном кровотоке исследовали с помощью микро-LAL-теста (Nucult Biotech, Нидерланды), концентрацию зонулина в кале определяли с помощью набора реагентов Immundiagnostik AG (Германия). Кожные аллергопробы выполнялись методом скарификации (экстракты аллергенов АО НПО «Микроген», Россия). Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ от 09.09.2022. Для обработки данных был использован пакет программы IBM SPSS Statistics 26.0. Для описательной статистики применяли медиану (*Me*), интерквартильный размах [Q_1 ; Q_3], где Q_1 – нижний квартиль (25 %), Q_3 – верхний квартиль (75 %). При сравнении количественных показателей в трех исследуемых группах использован критерий Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони; в двух группах – *U*-критерий Манна – Уитни. Категориальные показатели в группах сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей выполнялся с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*rs*). Теснота корреляционных связей оценивалась по шкале Чеддока. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,628$), возрасту ($p = 0,337$), антропометрическим параметрам (рост ($p = 0,854$), вес ($p = 0,952$), ИМТ ($p = 0,727$), объем талии (ОТ) ($p = 0,275$), объем бедер (ОБ) ($p = 0,367$), индекс ОТ/ОБ ($p = 0,171$)). Преобладали пациенты женского пола (более 90 %). Медиана возраста пациентов в первой группе составила 55 [50,5; 57,5] лет, во второй – 63 [54; 67] года, в группе сравнения – 61 [48; 66] год. При распределении пациентов по степени ожирения и типу отложения жира – преобладали пациенты с I степенью ожирения (51 % и более), с андронидным типом (ОТ/ОБ более 0,85) отложения жира (88 % случаев и более). У пациентов 1-й и 2-й групп медиана возраста дебюта БА составила 43 года, что говорит о позднем дебюте основного заболевания в сочетании с ожирением и согласуется с данными других исследований [6]. Медиана продолжительности БА статистически значимо ($p = 0,013$) была выше у пациентов с тяжелой астмой в сочетании с ожирением и составила 14 [10; 19] лет, у с пациентов 1-й группы – 10 [7; 16] лет, что может указывать на влияние длительности течения БА на тяжесть заболевания [7].

Проведен анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний в трех группах (рис. 1). По спектру сопутствующей патологии у пациентов во всех трех группах не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией у пациентов с тяжелой БА в сочетании с ожирением стала патология сердечно-сосудистой системы (56,86 %), артериальная гипертензия (89,66 %); заболевания ЛОР-органов встречались реже – 41,18 % (АР – 80,96 %, ХПРС – 9,52 %, сочетание АР и ХПРС – 9,52 %); третье место заняла патология

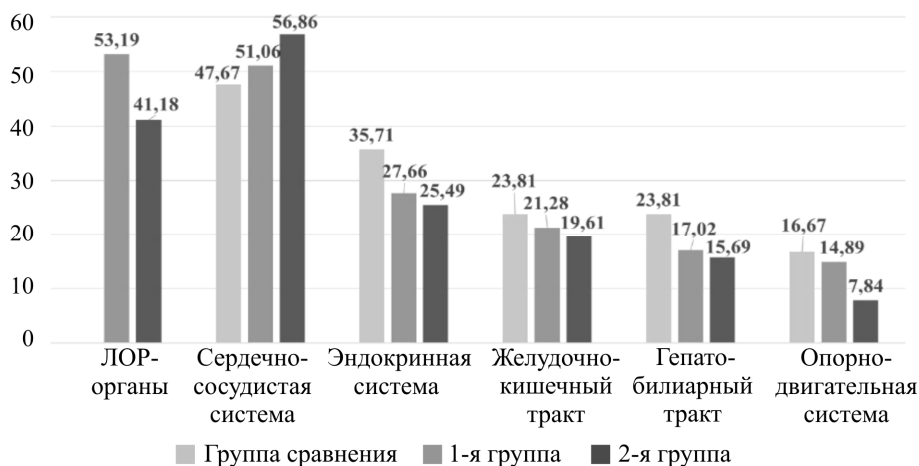


Рис. 1. Спектр сопутствующей патологии в исследуемых группах

эндокринной системы (25,49 %), из которой наиболее часто встречался сахарный диабет 1-го и 2-го типов (76,92 %) (см. рис. 1).

Медиана уровня эозинофилов периферической крови у пациентов в первой группе составила 280 [190; 358] клеток в мкл, во второй – 250 [135; 380], в группе сравнения – 140 [95; 140]. Медиана уровня нейтрофилов периферической крови у пациентов в первой группе составила 5,6 [3,98; 6,475] ($10^9/\text{л}$), во второй – 4,8 [4,1; 5,65] ($10^9/\text{л}$), в группе сравнения – 3,1 [2,5; 3,56] ($10^9/\text{л}$). Статистически значимо более высокие уровни эозинофилов и нейтрофилов периферической крови были выявлены у пациентов, имеющих БА в сочетании с ожирением, по сравнению с пациентами ожирением без БА ($p < 0,001$). Выявленные статистически значимые различия подчеркивают вклад этих клеток в процессы воспаления при БА.

Медиана уровня СРБhs в первой группе составила 4,23 [4,04; 4,63] мг/л, во второй – 5,4 [4,9; 6,1], в группе сравнения – 3,4 [3,1; 3,67]. В трех группах значения СРБhs существенно возрастали и были максимальными у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой ($p < 0,001$). Уровень остальных лабораторных показателей среди исследуемых был сопоставим ($p > 0,05$).

Медиана уровня общего IgE для пациентов 1-й группы составила 140,1 [107,65; 242,25] Ме/мл, 2-й группы – 135,2 [112,75; 310,45], для группы сравнения – 18,25 [10,1; 32,1]. Между пациентами с БА в сочетании с ожирением не было выявлено статистически значимых различий по уровню общего IgE ($p = 1,0$). Между пациентами 1-й и 2-й групп статистически значимых различий по наличию и спектру сенсibilизации выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациентов 1-й группы и группы сравнения результаты спирометрии не выявили нарушений механических свойств аппарата внешнего дыхания. Показатели спирометрии всех исследуемых указаны до проведения теста с бронхолитиком (рис. 2). У исследуемых, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением, показатель ФЖЕЛ находился в пределах нормативных значений, в то время как уровни ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ были ниже нормальных величин, что говорит о более выраженной обструкции у пациентов с тяжелым течением БА в сочетании с ожирением. Анализ показателей функции внешнего дыхания во всех исследуемых группах показал значимые различия по таким показателям, как ФЖЕЛ ($p < 0,001$), ОФВ₁ ($p < 0,001$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,001$), с более низкими

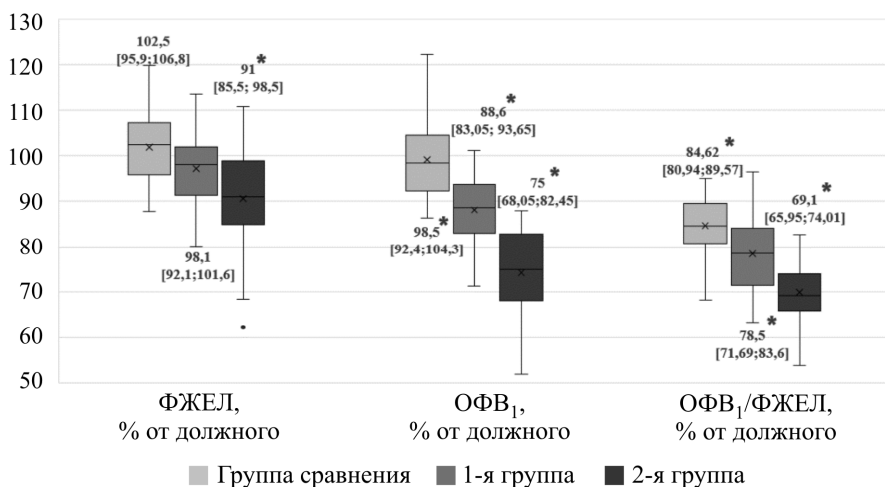


Рис. 2. Основные показатели спирометрии у пациентов всех исследуемых групп.
Примечание: * – значимость различий при сравнении групп попарно с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони

значениями данных показателей у пациентов, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением.

Анализ уровня контроля БА в группах был основан на результатах АСТ-теста. Медиана результата АСТ-теста у пациентов 1-й группы составила 21 [19; 24] балл и была значимо выше ($p < 0,001$), чем медиана АСТ-теста у пациентов 2-й группы – 16 [10,5; 21] баллов.

При тяжелом течении БА в сочетании с ожирением у пациентов чаще встречался неконтроль заболевания – 58,8 %, с легким течением БА в сочетании с ожирением – частичный контроль – 46,8 %. У пациентов с ТБА в сочетании с ожирением чаще встречалось неконтролируемое течение заболевания ($p = 0,008$) и реже контроль ($p = 0,009$), по сравнению с исследуемыми, имеющими легкое течение БА в сочетании с ожирением. Между сопоставленными признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,326$).

В исследовании был проведен анализ спектра цитокинов у пациентов всех групп (рис. 3). Ассоциация БА с ожирением, вне зависимости от степени тяжести, характе-

ризовалась повышением в плазме крови уровней TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17, IL-4 ($p < 0,05$). Статистически значимо более высокие показатели цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-17 и наименьший уровень IL-10 были у пациентов с тяжелым течением БА в сочетании с ожирением, по сравнению с исследуемыми, имеющими легкое течение БА в сочетании с ожирением ($p < 0,001$) и только ожирение без БА ($p \leq 0,001$). Это может говорить о дополнительном вкладе жировой ткани в «низкоинтенсивное воспаление» и тяжесть течения БА у данной категории больных.

У всех пациентов был проведен анализ уровня кишечного эндотоксина (ЭТ) в сыворотке крови и фекального зонулина. Статистически значимо более высокие показатели медианы уровня кишечного ЭТ сыворотки крови – 2,1 [1,85; 2,23] ЕУ/мл и фекального зонулина – 93 [83,45; 96] нг/мл были получены у пациентов, имеющих тяжелое течение БА в сочетании с ожирением ($p < 0,001$). Kim и Vaioymu в своих исследованиях также наблюдали повышение уровня зонулина у пациентов с тяжелой БА [8; 9].

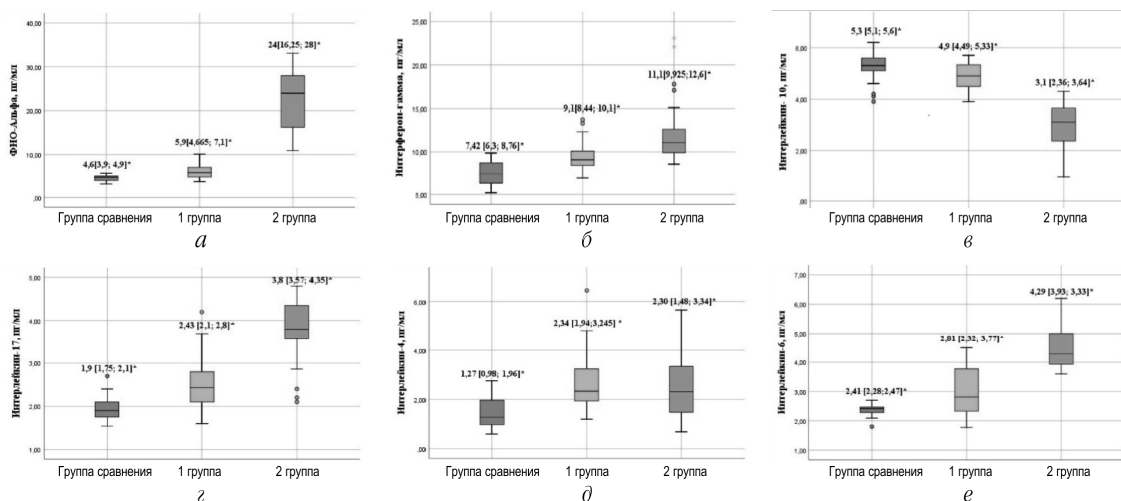


Рис. 3. Уровень цитокинов в периферической крови у пациентов всех исследуемых групп (а–е).

Примечание: p^* – значимость различий при сравнении групп попарно с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони

В ряде исследований такая же тенденция наблюдалась с эндотоксемией, которая нарастала с тяжестью течения БА [10; 11]. Более высокие концентрации ЭТ у пациентов с тяжелым течением БА могут быть связаны с усилением шунтового кровообращения вследствие частого использования КДБА на фоне неконтролируемого течения БА [12].

У пациентов 2-й группы был проведен корреляционный анализ уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ с основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, маркерами системного воспаления. Уровень фекального зонулина положительно коррелировал с уровнем кишечного ЭТ у пациентов, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением ($p < 0,001$; $r_s = 0,813$). Выявленная корреляция имела высокую тесноту связи по шкале Чеддока. Известно, что при ожирении у пациентов развивается изменение микробного состава кишечника со смещением в сторону грамотрицательных бактерий, что может приводить к повышению уровня кишечного ЭТ [13], увеличению провоспалительных цитокинов и в конечном счете способствовать

повышенной проницаемости кишечника с увеличением уровня фекального зонулина [14]. При оценке корреляционных взаимосвязей показателя фекального зонулина и кишечного ЭТ с антропометрическими параметрами у пациентов 2-й группы были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи с ИМТ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,820$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,888$), ОТ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,508$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,615$), ОБ (зонулин – $p = 0,001$, $r_s = 0,446$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,498$), соотношением ОТ/ОБ (зонулин – $p = 0,046$, $r_s = 0,281$; ЭТ – $p = 0,005$, $r_s = 0,385$). В исследованиях Moreno-Navarrete [15] и Mörk [16] также были замечены положительные корреляции уровня зонулина с антропометрическими параметрами у пациентов с ожирением. Зафиксированы отрицательные статистически значимые ассоциации уровня фекального зонулина и кишечного эндотоксина с ОФВ₁ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,576$; ЭТ – $p = 0,002$, $r_s = -0,418$), результатами АСТ-теста (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,704$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = -0,551$) и положительная корреляция с отсутствием кон-

троля заболевания (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,550$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,302$), также выявлена отрицательная корреляция уровня зонулина с ФЖЕЛ ($p = 0,017$; $r_s = -0,334$) у пациентов, имеющих тяжелую БА в сочетании с ожирением. У пациентов 2-й группы с повышением уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ наблюдалось нарастание уровня СРБhs (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,628$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,533$), TNF- α (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,594$; ЭТ – $p = 0,002$, $r_s = 0,433$), IL-6 (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,645$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,841$), IL-17 (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,532$; ЭТ – $p = 0,009$, $r_s = 0,363$), IFN- γ (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,516$; кишечный ЭТ – $p = 0,037$, $r_s = 0,292$) и снижение уровня IL-10 (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,556$; ЭТ – $p = 0,001$, $r_s = -0,439$). Выявленные корреляции имели от слабой до высокой тесноты связи по шкале Чеддока. В других исследованиях также были выявлены положительные корреляции уровня зонулина с IL-6 [15; 16], СРБ [16], TNF- α [17]. Высвобождение провоспалительных цитокинов жировой тканью может начаться в ответ на повышение уровня циркулирующего ЭТ [18]. Согласно ранее проведенным исследованиям, уровень зонулина [15] и кишечного ЭТ [19] положительно коррелировал с ЛПНП (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = 0,674$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = 0,734$) и отрицательно с ЛПВП (зонулин – $p < 0,001$, $r_s = -0,537$; ЭТ – $p < 0,001$, $r_s = -0,591$), что было также выявлено в нашем исследовании. При повышении уровня ЭТ, вероятно, происходит его депонирование в комплекс «ЛПВП+ЭТ» (в гемокриуляции представлено ЛПНП) [12]. В исследовании Zhang et al. было высказано предположение об увеличении жировой ткани зонулином через эндоканнабиноидный путь посредством повышения проницаемости кишечной стенки с последующим развитием дислипидемии [20].

Выводы

Тяжелая бронхиальная астма (БА) в сочетании с ожирением характеризуется определенными особенностями – более поздним дебютом, отсутствием контроля БА у большинства пациентов, достоверно более низкими показателями ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, стандартным профилем сенсibilизации, более высокими уровнями провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-17), СРБ, фекального зонулина, кишечного ЭТ, низким уровнем IL-10. Наиболее частым сопутствующим заболеванием у данной группы пациентов была артериальная гипертензия. У пациентов с тяжелой БА в сочетании с ожирением были получены положительные корреляции уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ, что свидетельствует о взаимосвязи этих двух показателей.

При проведении корреляционного анализа в данной группе пациентов с повышением уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ наблюдалось нарастание уровня СРБhs, TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-17, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ЛПНП, учащение неконтролируемого характера течения БА и снижение уровня IL-10, ОФВ₁, АСТ-теста, ЛПВП. Полученные результаты позволяют говорить о существовании клинического комплекса «тяжелая БА – ожирение – кишечная эндотоксемия и повышенная проницаемость кишечника», который формируется посредством оси «кишечник – легкие» и характеризуется преобладанием провоспалительных маркеров, повышенными показателями кишечного ЭТ и фекального зонулина, сниженной функцией внешнего дыхания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Fitzpatrick S., Joks R., Silverberg J.I. Obesity is associated with increased asthma se-

verity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clinical & Experimental Allergy* 2012; 42 (5): 747–759. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03863.x

2. *Ненашева Н.М.* Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 304 / *Nenasheva N.M.* Bronhial'naja astma. Sovremennyy vzgljad na problemuj. Moscow: GEOTAR-Media 2018; 304 (in Russian).

3. *Vandanmagsar B.* The NALP3/NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Autoinflammation and Insulin Resistance *Nat Med.* 2011; 17 (2): 179–188. DOI: 10.1038/nm.2279

4. *Salvo Romero E., Alonso Cotoner C., Pardo Camacho C., Casado-Bedmar M., Vicario M.* The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107: 686–696.

5. *Enaud R., Prevel R., Ciarlo E., Beauvils F., Wieërs G., Guery B., Delbaes L.* The Gut–Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter–Organ and Inter–Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10 (9): 118–132. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009

6. *Kaplan A., Hardjojo A., Yu S., Price D.* Asthma across age: insights from primary care. *Front. Pediatr.* 2019; 7.

7. *Kattan M., Kumar R., Bloomberg G.R., Mitchell H.E., Calatroni A., Gergen P.J., Kercsmar C.M., Visness C.M., Matsui E.C., Steinbach S.F., Szeffler S.J., Sorkness C.A., Morgan W.J., Teach S.J., Gan V.N.* Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125: 584–592. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.053

8. *Kim N.Y., Shin E., Byeon S.J., Hong S.J., Kang S.H., Lee T., Kim T.B., Choi J.H.* Serum Zonulin Is a Biomarker for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023; 15 (4): 526–535. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.4.526

9. *Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M., Taba S.I., Fouad S.H.* Association between serum zonulin level and severity of house dust mite aller-

gic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (86): 122–156. DOI: 10.1186/s13223-021-00586-7

10. *Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я.* Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксинемии. *Фарматека* 2017; 1 (334): 46–49 / *Malanicheva T.G., Zakirova A.M., Suleimanova Z.Ya.* Effectiveness of enterosorption in children with bronchial asthma and concurrent endotoxemia. *Farmateka* 2017; 1 (334): 46–9 (in Russian).

11. *Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А.* Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина 2017; 65 (4): 30–34 / *Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S.E., Demchenkova O.A.* Gut microbiota in children with asthma. *Preventive and clinical medicine* 2017; 4 (65): 30–34 (in Russian).

12. *Яковлев М.Ю.* Системная эндотоксемия. М.: Наука 2021; 204 / *Jakovlev M.Ju.* Sistemnaja jendotoksemija. Moscow: Nauka 2021; 204 (in Russian).

13. *Turnbaugh P. J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031. DOI: 10.1038/nature05414.

14. *Zak-Golab A., Kocelak P., Aptekorz M., Zientara M., Juszczyk L., Martirosian G., Chudek J., Olszanecka-Glinianowicz M.* Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol.* 2013; 1: 674106. DOI: 10.1155/2013/674106

15. *Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Ortega, F., Ricart, W., Fernandez-Real J.M.* Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one.* 2012; 7 (5): e37160. DOI: 10.1371/journal.pone.0037160

16. Mörk S., Lackner S., Meinitzer A., Mangge H., Lebofer M., Halwachs B., Gorkiewicz G., Kasbofer K., Painold A., Holl A.K., Bengesser S.A., Müller W., Holzer P., Holasek S.J. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57: 2985–2997. DOI: 10.1007/s00394-018-1784-0
 17. Qi Y., Goel R., Kim S., Richards E.M., Carter C.S., Pepine C.J., Raizada M.K., Buford T.W. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18 (9): 810.e1–810.e4. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.05.018
 18. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher J.F., Khanolkar M., Evans M., Harte A.L., Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol*. 2007; 292: 740–747. DOI: 10.1152/ajpendo.00302.2006
 19. Okorokov P.L., Anikbovskaya I.A., Yakovleva M.M. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012; 38 (6): 649–652. PMID: 23393788.
 20. Zhang D., Zhang L., Zheng Y., Yue F., Russell R.D., Zeng, Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106: 312–318. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.017
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Вклад авторов** равноценен.
- Поступила: 19.09.2024
Одобрена: 24.09.2024
Принята к публикации: 26.09.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние кишечной проницаемости и эндотоксинемии на течение бронхиальной астмы у пациентов с ожирением / М.А. Грахова, И.А. Трошина, Т.И. Голубева, А.М. Павлова, А.П. Плужникова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 5. – С. 35–44. DOI: 10.17816/pmj41535-44

Please cite this article in English as: Grakhova M.A., Troshina I.A., Golubeva T.I., Pavlova A.M., Pluzhnikova A.P. Influence of intestinal permeability and endotoxemia on the course of asthma in obese patients. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 5, pp. 35-44. DOI: 10.17816/pmj41535-44