

Научная статья

УДК 616.248

DOI: 10.17816/pmj43155-66

## НОВЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОБОСТРЕНИЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

*И.А. Трошина*

*Тюменский государственный медицинский университет, Российская Федерация*

## NEW DETERMINANTS OF EXACERBATIONS AND UNCONTROLLED COURSE OF SEVERE ASTHMA IN OBESE PATIENTS

*I.A. Troshina*

*Tyumen State University of Medicine, Russian Federation*

**Цель исследования.** Изучить параметры контроля и характеристику обострений ТБА у пациентов с ожирением, а также их взаимосвязь с уровнем кишечного эндотоксина (ЭТ), фекального зонулина, клинико-лабораторными и инструментальными показателями у данной когорты пациентов.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 143 человека: 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 проведено комплексное стандартное обследование. Специфические методы исследования включали определение уровня кишечного ЭТ, фекального зонулина, IgA. Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Выявлены новые дополнительные маркеры неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением – уровень кишечного ЭТ  $\geq 1,965$  EU/мл ( $p = 0,034$ ) и фекального зонулина  $\geq 89,6$  нг/мл ( $p < 0,001$ ). Уровень контроля ТБА у пациентов с ожирением (АСТ-тест) имел статистически значимые обратные ассоциации с ИМТ ( $p < 0,001$ ), ОТ ( $p < 0,001$ ), ОБ ( $p = 0,001$ ), индексом ОТ/ОБ ( $p = 0,034$ ), уровнем кишечного ЭТ ( $p < 0,001$ ), фекального зонулина ( $p < 0,001$ ), количеством компонентов МС ( $p < 0,001$ ) и прямыми корреляциями с показателями ФЖЕЛ ( $p < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ). У пациентов 2-й группы были найдены статистически значимые отрицательные корреляции с наличием обострений БА, повышенной частотой обострений (2 обострения за год и более), использованием СГКС в момент обострения БА и такими показателями, как АСТ ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,004$ ;  $p < 0,001$ ), IgA ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,005$ ;  $p < 0,001$ ), ФЖЕЛ ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,018$ ;  $p < 0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), и положительные корреляции – с ИМТ ( $p < 0,001$ ), кишечным ЭТ ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;

© Трошина И.А., 2026

e-mail: troshinatungmy@mail.ru

[Трошина И.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-7772-8302].

© Troshina I.A., 2026

e-mail: troshinatungmy@mail.ru

[Troshina I.A. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a course in Endocrinology, ORCID: 0000-0002-7772-8302].

$p < 0,001$ ) и фекальным зонулином ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;  $p < 0,001$ ). Количество компонентов МС имело положительную корреляцию с повышенной частотой обострений астмы ( $p = 0,034$ ) и потребностью в СГКС для снятия обострения ( $p = 0,006$ ).

**Выводы.** Уровень фекального зонулина и кишечного ЭТ могут быть рассмотрены как дополнительные маркеры риска неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением, а нарастание данных показателей связано с наличием, кратностью и тяжестью обострений.

**Ключевые слова.** Тяжелая бронхиальная астма, неконтролируемая астма, обострение бронхиальной астмы, ожирение, кишечный эндотоксин, зонулин.

**Objective.** To study asthma control parameters and exacerbations characteristics in obese patients, as well as their associations with intestinal endotoxin (ET), fecal zonulin levels, along with clinical, laboratory and instrumental findings in this patient cohort.

**Materials and methods.** The study included 143 individuals: 98 patients with asthma and obesity (Group 1 – mild asthma, ( $n = 47$ ), Group 2 – severe asthma, ( $n = 51$ )) and 45 obese patients without asthma. All the patients underwent a comprehensive standard examination. Specific methods of study included measurements of intestinal endotoxin, fecal zonulin, and IgA levels. The IBM SPSS Statistics 26.0 software package was used for statistical analysis. A  $p$ -value of  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** New additional markers of uncontrolled asthma course in obese patients were identified: an intestinal endotoxin (ET) level  $\geq 1.965$  EU/ml ( $p = 0,034$ ) and a fecal zonulin level  $\geq 89.6$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). Asthma control in obese patients (as assessed by ACT-test) had statistically significant inverse associations with body mass index (BMI) ( $p < 0.001$ ), waist circumference (WC) ( $p < 0.001$ ), hip circumference (HC) ( $p = 0.001$ ), the WC/HC ratio ( $p = 0.034$ ), intestinal ET level ( $p < 0.001$ ), fecal zonulin level ( $p < 0.001$ ), and the number of metabolic syndrome (MS) components ( $p < 0.001$ ). Direct correlations were observed with forced vital capacity (FVC) ( $p < 0.001$ ) and forced expiratory level (FEV1) ( $p < 0.001$ ). In patients of Group 2 (severe asthma), statistically significant negative correlations were found between the presence of exacerbations, increased exacerbation frequency (2 or more per year), use of systemic glucocorticosteroids (SGCs) during exacerbations, and such parameters as ACT score ( $p = 0.008$ ;  $p = 0.004$ ;  $p < 0.001$ ), IgA level ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.005$ ;  $p < 0.001$ ), FVC ( $p = 0.003$ ;  $p = 0.018$ ;  $p < 0.001$ ), FEV1 ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.001$ ;  $p < 0.001$ ). Positive correlations were found with BMI ( $p < 0.001$ ), intestinal ET ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.002$ ;  $p < 0.001$ ) and fecal zonulin ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.002$ ;  $p < 0.001$ ). The number of MS components was positively correlated with both an increased frequency of asthma exacerbations ( $p = 0.034$ ) and the need for SGCs to manage exacerbations ( $p = 0.006$ ).

**Conclusions.** Fecal zonulin and intestinal ET levels can be considered as additional markers for the risk of uncontrolled asthma in obese patients. An increase in these indicators is associated with the presence, frequency and severity of exacerbations.

**Keywords.** Severe bronchial asthma, uncontrolled asthma, exacerbation of bronchial asthma, obesity, intestinal endotoxin, zonulin.

## ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА), несмотря на невысокую распространенность (5–20 % среди пациентов с бронхиальной астмой (БА)), характеризуется плохим контролем и частыми обострениями заболевания\*, что требует от специалистов персонифицирован-

ного подхода с выделением отдельных, наиболее тяжелых фенотипов и разработки индивидуальной терапевтической и диагностической стратегии. При проведении анализа данных пациентов с ТБА (регистр тяжелой астмы Великобритании, 2023) вероятность достижения клинической ремиссии на генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ожирением была значительно ниже [1], что требует изучения новых механизмов, способных влиять на возможность возникновения обострений и снижение контроля астмы, с

\* Global initiative for asthma. global strategy for asthma management and prevention, 2025, available at: <https://ginasthma.org/> (date of access: 10.10.2025).

целью повышения качества жизни у данной категории пациентов.

На сегодняшний день активно изучается влияние микробиоты кишечника и проницаемости кишечной стенки в патогенезе метаболических, аллергических и аутоиммунных заболеваний [2; 3], в том числе и БА [4]. Взаимодействие между кишечным и респираторным биотопом может протекать через ось «кишечник – легкие» [5]. Благодаря наличию дисбиоза кишечника с преобладанием грамотрицательных бактерий, повышается биодоступность для кишечного эндотоксина (липополисахарида), который способен влиять на иммунные ответы и снижать чувствительность к глюкокортикостероидам (ГКС) у пациентов с БА [6]. Фекальный зонулин – белок, который в большей степени связан с кишечной проницаемостью и способен обратимо изменять межклеточные соединения в эпителиальном слое кишечника [7]. Изучение роли фекального зонулина и ЭТ в патогенезе ТБА в сочетании с ожирением поможет выявить дополнительные диагностические и терапевтические мишени неконтролируемого течения заболевания у данной группы пациентов.

*Цель исследования* – изучить параметры контроля и характеристику обострений тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с ожирением, а также их взаимосвязь с уровнем кишечного эндотоксина, фекального зонулина, клинико-лабораторными и инструментальными показателями у данной когорты пациентов.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено когортное исследование в ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ и ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», Консультативная поликлиника № 1, Тюмень, с участием 143 человек.

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 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup>); подписанные добровольные информированные согласия. Критерии невключения в исследование: БА, осложненная наличием тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации; ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> и более 40 кг/м<sup>2</sup>; другие заболевания органов дыхания, за исключением БА; беременность и/или период лактации; прием генно-инженерных биологических препаратов; курение пациента в момент включения в исследование. Были сформированы две основные исследуемые группы: 1-я группа – легкая БА с ожирением ( $n = 47$ ), 2-я группа – ТБА с ожирением ( $n = 51$ ), при этом выделены: подгруппа 2а – частично контролируемая или контролируемая ТБА с ожирением ( $n = 21$ ), подгруппа 2б – неконтролируемая ТБА с ожирением ( $n = 30$ ). Диагноз, степень тяжести и уровень контроля БА устанавливался в соответствии с GINA 2025 г. и российским клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» от 2024 г. Для оценки уровня контроля БА использовался опросник АСТ (Asthma Control test). В группу сравнения вошли 45 пациентов с ожирением без БА, не имеющие выявленной сенсibilизации к любым аллергенам или хронический полипозный риносинусит.

У всех исследуемых методом интервьюирования был изучен анамнез и проведен анализ антропометрических показателей, спирография с бронхолитиком (аппарат «Спиrolан» ООО «Ланамедика», Россия), уровня IgA в плазме крови (набор реагентов Beckman Coulter, США), уровня кишечного эндотоксина (ЭТ) в системном кровотоке (микро-LAL-тест, Hucult Biotech, Нидерланды), концентрации фекального зонулина в кале (набор реагентов Immundiagnostik AG, Германия).

Анализ чувствительности – не проводился. Объем выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). При анализе данных применялись непараметрические методы статистики. Описательная статистика представлена медианой ( $Me$ ) и интерквартильным диапазоном  $[Q_1; Q_3]$ , где  $Q_1$  – нижний квартиль (25%),  $Q_3$  – верхний квартиль (75%). Для сравнения количественных признаков между тремя группами применялся тест Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони; в двух группах –  $U$ -критерий Манна – Уитни. Категориальные переменные сравнивались с

помощью  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Анализ корреляционных взаимосвязей выполнялся с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Теснота корреляционных связей оценивалась по шкале Чеддока. ROC-анализ применялся для оценки диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании конкретного исхода. Уровень  $p < 0,05$  считался статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Последовательность формирования выборки и групп исследования представлена на рис. 1. Сравнительная характеристика групп приведена в табл. 1. Исследуемые группы

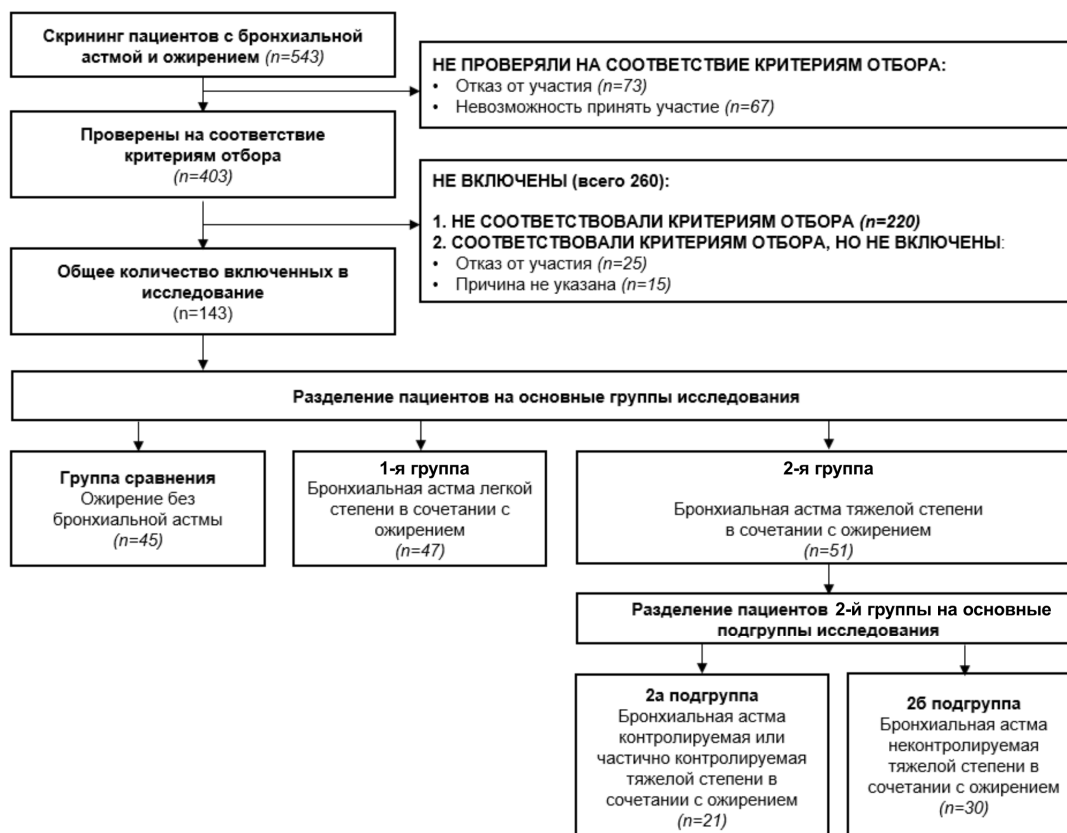


Рис. 1. Последовательность формирования выборки и групп исследования

Таблица 1

## Сравнительная характеристика исследуемых групп

Параметр		Исследуемые группы			<i>p</i>
		сравнения ( <i>n</i> = 42)	1-я ( <i>n</i> = 47)	2-я ( <i>n</i> = 51)	
Пол	муж, абс. (%)	4 (9,53)	2 (4,26)	3 (5,89)	0,628 <sup>1</sup>
	жен, абс. (%)	38 (90,47)	45 (95,74)	48 (92,4)	
Возраст, годы; <i>Me</i> [ <i>Q</i> <sub>1</sub> ; <i>Q</i> <sub>3</sub> ]		54,5 [49; 66]	55 [50,5; 57,5]	56 [53; 62,5]	0,714
Возраст дебюта БА, годы; <i>Me</i> [ <i>Q</i> <sub>1</sub> ; <i>Q</i> <sub>3</sub> ]		-	43 [41,5; 43]	43 [41,5; 44]	0,729
Т2-эндотип воспаления, абс. (%)		-	39 (83)	30 (58,8)	<b>0,009<sup>*2</sup></b>
Наличие сенсбилизации, абс. (%)		-	(66)	(21,6)	<b><i>p</i> &lt; 0,001<sup>*2</sup></b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; <i>Me</i> [ <i>Q</i> <sub>1</sub> ; <i>Q</i> <sub>3</sub> ]		33,47 [32,04; 36,84]	33,32 [31,95; 35,85]	33,80 [32,04; 36,86]	0,727
Метаболически нездоровый фенотип ожирения, абс. (%)		5 (12)	15 (32)	44 (86)	<b><i>p</i> &lt; 0,001<sup>*2</sup></b> <b><i>p</i><sub>c1</sub> = 0,024<sup>*</sup></b> <b><i>p</i><sub>c2</sub> &lt; 0,001<sup>*</sup></b> <b><i>p</i><sub>1-2</sub> &lt; 0,001<sup>*</sup></b>
5 критериев метаболического синдрома; абс. (%)		-	-	8 (18,2)	-

Примечание: *p*<sup>\*</sup> – значимость различий; различия по исследуемым параметрам рассчитаны с использованием критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони при *p* < 0,05 или с помощью *U*-критерия Манна – Уитни; различия между группами по качественным признакам – с помощью анализа многопольной или четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера<sup>1</sup> или критерия  $\chi^2$  Пирсона<sup>2</sup>; к – контрольная группа; с – группа сравнения; 1 – 1-я группа; 2 – 2-я группа; БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела.

были сопоставимы по возрасту, полу и возрасту дебюта БА, с преобладанием женщин с поздним дебютом БА. У пациентов с тяжелым течением БА в сочетании с ожирением были в 7 раз ниже шансы выявить положительные результаты аллерготестирования (95 % ДИ: 2,86–17,24; *V* = 0,448) и в 3,4 раза ниже шансы определить Т2-эндотип воспаления (95 % ДИ: 1,33–8,77; *V* = 0,264), чем у пациентов, имеющих легкую БА. Несмотря на отсутствие различий по индексу массы тела (ИМТ), у пациентов с ТБА преобладал метаболически нездоровый фенотип ожирения с наибольшим количеством коморбидной патологии, имеющих все 5 критериев метаболического синдрома. Характеристика лиц, не включенных в исследование, отсутствует.

Медиана объема талии – 110 [101; 115] см (*p* < 0,001), индекс объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) – 0,91 [0,88; 0,96] (*p* < 0,001), количество человек, имеющих абдоминальный тип ожирения (индекс ОТ/ОБ ≥ 0,85) – 90,2 % (*p* < 0,001) – были наибольшими у пациентов 2 группы. Также у пациентов 2-й группы уровень ОФВ<sub>1</sub> – 75 [68,05; 82,45] %, ФЖЕЛ – 91 [85,5; 98,5] % и индекса Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) – 69,1 [65; 95; 74,01] % – были статистически значимо ниже, чем у остальных групп (*p* < 0,001). У пациентов с ТБА в сочетании с ожирением также был определен наименьший уровень IgA – 1,4 [1,1; 1,75] г/л (*p* < 0,001) и наибольшие уровни кишечного эндотоксина – 2,1 [1,85; 2,23] ЕУ/мл и фекального зонулина 93 [83,45; 96] нг/мл (*p* < 0,001).

С целью оценки уровня контроля у исследуемых 1-й и 2-й групп был использован опросник Asthma Control test (ACT). У пациентов 1-й группы медиана АСТ-теста – 21 [19; 23,5] балл – была наибольшей ( $p < 0,001$ ), что соответствовало преобладающему частичному контролю над заболеванием (46,8 %). При сравнении частоты контроля заболевания между пациентами 1-й и 2-й групп выявлено, что у пациентов с легким течением БА чаще встречался контроль заболевания ( $p = 0,009$ ). Неконтролируемое течение астмы наиболее часто встречалось у пациентов 2-й группы – 58,8 % ( $p = 0,008$ ), медиана АСТ-теста составила 15 [10; 21] баллов ( $p < 0,001$ ). Между сопоставленными признаками отмечалась связь средней силы ( $V = 0,326$ ).

У пациентов с ТБА в сочетании с ожирением при проведении корреляционного анализа между уровнем АСТ, антропометрическими показателями, ФВД, наличием компонентов метаболического синдрома (МС), уровнем кишечного ЭТ и фекального зонулина были выявлены обратные статистически значимые корреляционные связи между уровнем АСТ и ИМТ ( $p < 0,001$ ;  $r_s = -0,697$ ), ОТ ( $p < 0,001$ ,  $r_s = -0,535$ ), ОБ ( $p = 0,001$ ;  $r_s = -0,460$ ), индекса ОТ/ОБ ( $p = 0,034$ ;  $r_s = -0,298$ ), уровнем кишечного ЭТ ( $p < 0,001$ ;  $r_s = -0,543$ ), фекального зонулина ( $p < 0,001$ ;  $r_s = -0,687$ ), количеством компонентов МС ( $p < 0,001$ ;  $r_s = -0,475$ ) и прямые статистически значимые корреляции между уровнем АСТ и ФЖЕЛ ( $p < 0,001$ ;  $r_s = 0,548$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ;  $r_s = 0,706$ ). Выявленные связи имели от слабой до заметной тесноту по шкале Чеддока.

С помощью метода ROC-кривых проведена оценка диагностической значимости кишечного ЭТ и фекального зонулина при прогнозировании вероятности развития неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением (рис. 2).

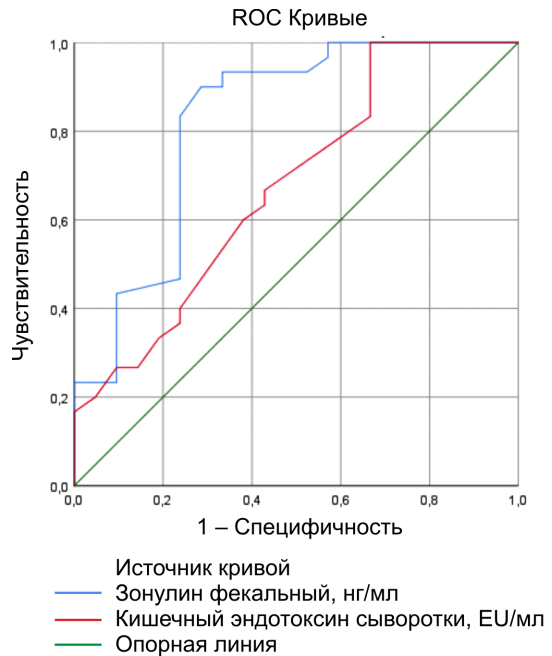


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость риска неконтролируемого течения ТБА от уровня фекального зонулина и кишечного ЭТ у пациентов с ожирением

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением и уровня кишечного эндотоксина составила  $0,646 \pm 0,077$  с 95 % ДИ: 0,525–0,827; фекального зонулина составила  $0,822 \pm 0,064$  с 95 % ДИ: 0,696–0,948. Полученные модели были статистически значимыми ( $p = 0,034$  и  $p < 0,001$  соответственно). Пороговое значение уровня кишечного эндотоксина в точке cut-off равно 1,965 EU/мл и уровня фекального зонулина в точке cut-off равно 89,6 нг/мл. При уровне показателей, равном или превышающем данные значения, прогнозировался высокий риск неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением. Чувствительность и специфичность метода для кишечного эндотоксина составили 66,7 и 57,1 % соответственно; для фекального зонулина – 90 и 71,4 % соответственно.

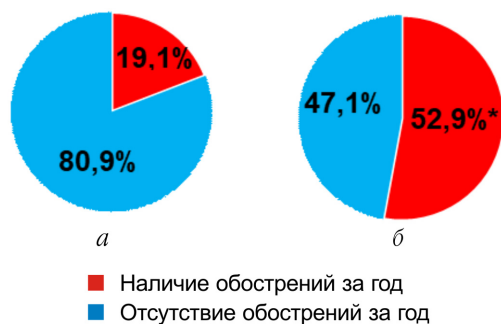


Рис. 3. Наличие обострений БА в течение года до включения в исследование: а – 1-я группа ( $n = 47$ ); б – 2-я группа ( $n = 51$ ); \* различия показателей статистически значимы

Нами была проанализирована характеристика обострений БА в 1-й и 2-й группах (рис. 3). У пациентов с ТБА в сочетании с ожирением шансы возникновения обострений были в 4,75 раза выше (95 % ДИ: 1,910–11,815) при сравнении с соответствующими данными пациентов, имеющих легкое течение заболевания ( $p = 0,001$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ( $V = 0,350$ ). Два эпизода обострений БА в год и более фиксировались чаще (51,9 %) у пациентов 2-й группы, в сравнении с соответствующими данными пациентов 1-й группы, у которых чаще встречался однократный эпизод обострений (77,8 %). С целью снятия обострения большинство пациентов с тяжелым течением заболевания (66,7 %) использовали системные глюкокортикостероиды (СГКС), а 22,2 % были госпитализированы в стационар в связи с развитием тяжелого обострения. Ни один из пациентов с легким течением БА в сочетании с ожирением не был госпитализирован и не использовал СГКС в момент обострения астмы.

При сравнении наличия обострений внутри подгрупп значимых различий выявлено не было. 60 % пациентов с неконтролируемой ТБА в сочетании с ожирением перенесли обострения, в то время как у пациен-

тов в подгруппе с контролем или частичным контролем ТБА в сочетании с ожирением чаще обострения отсутствовали (57,1 %).

При сравнении частоты использования СГКС в момент обострения БА в течение года между подгруппами были выявлены статистически значимые различия. У пациентов подгруппы 2б шансы использования СГКС в момент обострения были в 10 раз выше (95 % ДИ: 1,558–64,198;  $p = 0,026$ ;  $V = 0,500$ ).

Проведен корреляционный анализ данных у пациентов 2-й группы: между наличием обострений БА, частотой обострений, использованием СГКС в момент обострения БА и такими показателями, как АСТ, ИМТ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, IgA, количество компонентов МС, кишечный эндотоксин и фекальный зонулин (табл. 2). Выявленные данные имели от умеренной до заметной тесноту связи по шкале Чеддока.

Таким образом, выявлены новые дополнительные маркеры неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением – кишечный ЭТ и фекальный зонулин. У подгруппы с неконтролируемым течением ТБА в сочетании с ожирением при обострении чаще использовались СГКС, чем у пациентов с контролируемой или частично контролируемой ТБА. Уровень контроля ТБА у пациентов с ожирением имел обратные статистически значимые ассоциации с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ), уровнем кишечного ЭТ, фекального зонулина, количеством компонентов МС и прямыми ассоциациями с показателями ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>). У пациентов 2-й группы были найдены статистически значимые обратные корреляции с наличием обострений БА, повышенной частотой обострений, использованием СГКС в момент обострения БА, и такими показателями, как АСТ, IgA и данными ФВД, а также положительные корреляции с ИМТ, кишечным ЭТ, фекальным зонулином. Уровни ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>

**Корреляционная связь между обострением БА, показателем контроля БА, антропометрическими данными, результатами спирографии, уровнем IgA, количеством компонентов МС, кишечным эндотоксином и фекальным зонулином у пациентов 2-й группы**

Характеристика обострений	АСТ	ИМТ	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	IgA	Кишечный эндотоксин	Фекальный зонулин	Количество компонентов МС
Наличие обострений БА в течение года	$r_s = -0,369$ ; $p = 0,008^*$	$r_s = 0,568$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,402$ ; $p = 0,003^*$	$r_s = -0,506$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,604$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = 0,532$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = 0,485$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = 0,244$ ; $p = 0,084$
2 и более обострений БА за год	$r_s = -0,395$ ; $p = 0,004^*$	$r_s = 0,512$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,449$ ; $p = 0,001^*$	$r_s = -0,547$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,389$ ; $p = 0,005^*$	$r_s = 0,421$ ; $p = 0,002^*$	$r_s = 0,427$ ; $p = 0,002^*$	$r_s = 0,297$ ; $p = 0,034^*$
Наличие обострений БА, требующих госпитализации	$r_s = -0,217$ ; $p = 0,126$	$r_s = 0,186$ ; $p = 0,191$	$r_s = -0,331$ ; $p = 0,018^*$	$r_s = -0,445$ ; $p = 0,001^*$	$r_s = -0,124$ ; $p = 0,385$	$r_s = 0,147$ ; $p = 0,302$	$r_s = 0,236$ ; $p = 0,096$	$r_s = 0,199$ ; $p = 0,161$
Наличие обострений БА, требующих приема СГКС	$r_s = -0,512$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = 0,605$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,547$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,635$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = -0,444$ ; $p = 0,001^*$	$r_s = 0,499$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = 0,512$ ; $p < 0,001^*$	$r_s = 0,381$ ; $p = 0,006^*$

Примечание: \* – корреляционная связь статистически значима; БА – бронхиальная астма; МС – метаболический синдром; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 с; СГКС – системные глюкокортикоиды.

имели также отрицательную корреляцию с обострениями, требующими госпитализации. Количество компонентов МС имело положительную корреляцию с повышенной частотой обострений астмы и потребностью в СГКС для снятия обострения.

В данном исследовании пациенты с ТБА в сочетании с ожирением чаще находились в состоянии неконтролируемого течения заболевания и имели более высокие шансы развития тяжелых и частых обострений астмы в течение года с необходимостью использования СГКС, по сравнению с исследуемыми, имеющими легкое течение БА, что согласуется с данными общероссийского регистра пациентов с ТБА ( $n = 4376$ ), в котором практически все пациенты с ТБА имели неконтролируемое течение заболевания (83,3 %) и у большей половины боль-

ных (53 %) было зафиксировано одно обострение БА за год и более [8].

Пациенты с ТБА, несмотря на хорошую приверженность лечению, с трудом могут достигнуть контроля, что приводит к использованию СГКС. В данном исследовании у пациентов с неконтролируемым течением ТБА в сочетании с ожирением наиболее часто использовались СГКС при обострении, что еще раз подчеркивает вклад контроля заболевания в тяжесть обострений.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ТБА в сочетании с ожирением нами были выявлены отрицательные корреляционные связи показателя контроля БА (АСТ-тест) с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ). Это говорит о снижении контроля заболевания у пациентов с более высоким

ИМТ, ОТ, ОБ и индексом ОТ/ОБ, что было также показано в ряде других исследований у пациентов с ожирением и БА [9–11]. Согласно исследованию Scott et al., потеря веса на 5–10 % у пациентов с БА приводила к улучшению контроля заболевания и повышению качества жизни у данных пациентов [12], что доказывает значимость вклада ожирения в течение БА. Выявленные прямые корреляции между показателями ФВД и АСТ-тестом у группы пациентов с ТБА в сочетании с ожирением – ранее известный факт, подтвержденный в ряде исследований [13; 14]. А.В. Ермолова и соавт. выявили, что абдоминальное ожирение и ИМТ имеют наиболее выраженную корреляционную связь с показателем контроля БА, данными спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>) у пациентов с МС [14].

Вопрос о влиянии коморбидной ожирению патологии на течение БА является актуальной проблемой современной медицины в связи с широкой распространенностью ожирения, в том числе и у пациентов с ТБА [15]. Количество компонентов МС у пациентов с ТБА в сочетании с ожирением в данном исследовании имело обратные корреляционные связи между АСТ-тестом и прямые корреляции с более высокой частотой обострений, а также использованием СГКС в момент обострения, что подчеркивает феномен взаимоотягощения с усилением неконтролируемого течения ТБА, а также увеличения частоты и тяжести обострений заболевания у пациентов с ожирением по мере нарастания количества коморбидных ожирению сопутствующих заболеваний.

Ожирение увеличивает частоту и тяжесть обострений астмы [10; 12], что было показано и в данном исследовании, благодаря выявленной положительной корреляционной связи между характеристикой обострений и ИМТ. Отрицательная обрат-

ная связь между значением ОФВ<sub>1</sub> и характеристикой обострений (наличием, тяжестью и количеством обострений) была выявлена у пациентов с ТБА в сочетании с ожирением, в этой же группе медиана ОФВ<sub>1</sub> находилась в диапазоне от 60 до 80 %, что согласуется с исследованием Osborne et al., которые показали что риски обострений возрастают в 2,5 раза при уровне ОФВ<sub>1</sub> 60–80 % от должного [16].

По мере нарастания эндотоксемии и уровня фекального зонулина снижались показатели АСТ-теста, возрастала частота и тяжесть обострений, что говорит о вкладе данных маркеров в течение заболевания у пациентов с ТБА в сочетании с ожирением. Уровни кишечного ЭТ  $\geq 1,965$  EU/мл и фекального зонулина  $\geq 89,6$  нг/мл впервые были выделены нами как значимые для прогноза вероятности развития неконтролируемого течения ТБА у пациентов с ожирением. В ранее проведенных исследованиях кишечный ЭТ и фекальный зонулин были связаны с более тяжелым течением БА [6; 17], но связь уровня контроля ТБА у пациентов с ожирением с данными маркерами показана впервые.

Отрицательная корреляционная связь между уровнем IgA и характеристикой обострений также была выявлена нами впервые, ранее Balzar et al. выявляли ассоциацию между тяжестью БА и уровнем IgA [18].

Полученные данные говорят о значимости эндотоксемии, отражающей наличие дисбиоза кишечника со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий у пациентов с ожирением, что вызывает дополнительную активацию системного воспаления с высвобождением зонулина и нарушением целостности эпителиального барьера кишечника, с последующим влиянием на контроль и характеристику обострений ТБА у пациентов с ожирением.

**Выводы**

Пациенты с ТБА в сочетании с ожирением чаще всего имеют неконтролируемое течение заболевания, которое сопровождается высокой частотой обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. Уровень фекального зонулина и кишечного ЭТ могут быть рассмотрены как маркеры риска неконтролируемого тече-

ния ТБА у пациентов с ожирением, а нарастание данных показателей связано с наличием, кратностью и тяжестью обострений. Выявление дополнительных факторов риска неконтролируемого течения или обострений ТБА у пациентов с ожирением поможет снизить нагрузку на систему здравоохранения и сформировать персонализированный подход к ведению таких пациентов.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES**

1. McDowell P.J., McDowell R., Busby J. et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *European Respiratory Journal* 2023; 62 (6): 230–256. DOI: 10.1183/13993003.00819-2023
2. 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.
3. 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
4. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль микробиоты кишечника в патогенезе бронхиальной астмы. *Молекулярная медицина* 2022; 20 (3): 11–19. DOI: 10.29296/24999490-2022-03-02 / Potskberashvili N.D., Zolnikova O.Y., Ivashkin V.T. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of bronchial asthma. *Molekulyarnaya meditsina* 2022; 20 (3): 11–19. DOI: 10.29296/24999490-2022-03-02 (in Russian).
5. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E. et al. 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. Маланичева Т.Г., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксинемии. *Фарматека* 2017; 1 (334): 46–9. / 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).
7. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews* 2011; 91 (1): 151–175. DOI: 10.1152/physrev.00003.2008
8. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив* 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713 / Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. et al. Data from the Russian severe asthma registry (RSAR). *Terapevticheskii Arkhiv* 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713 (in Russian).

9. Hekking P.P., Amelink M., Wener R.R. et al. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6 (1): 108–113. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.008
10. Fitzpatrick S., Joks R., Silverberg J.I. Obesity is associated with increased asthma severity 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
11. To M., Hitani A., Kono Y. et al. Obesity-associated severe asthma in an adult Japanese population. *Respir. Investig.* 2018; 56 (6): 440–447. DOI: 10.1016/j.resinv.2018.07.003
12. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; 43 (1): 36–49. DOI: 10.1111/cea.12004
13. Сысоева М.С., Соловьева А.В., Никифорова Л.В., Ракита Д.Р. Изучение системного воспаления у больных бронхиальной астмой в сочетании с метаболическим синдромом. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2012; 4: 102–105. / Sysoeva M.S., Solovieva A.V., Nikiforova L.V., Rakita D.R. Study of systemic inflammation in patients bronchial asthma in combination with metabolic syndrome. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2012; 4: 102–105 (in Russian).
14. Ермолова А.В., Будневский А.В., Малыш Е.Ю. и др. Клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы у больных с метаболическим синдромом. Клиническая медицина 2015; 93 (6): 44–49. / Ermolova A.V., Budnevsky A.V., Malysb E.Yu, et al. Bronchial asthma and metabolic syndrome. *Klin. med.* 2015; 93 (6): 44–49 (in Russian).
15. Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В. и др. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в России: результаты международного наблюдательного исследования. Терапевтический архив 2024; 96 (3): 212–217. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202625 / Aisanov Z.R., Kurbacheva O.M., Emelyanov A.V. et al. Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study. *Terapevticheskii Arkhiv* 2024; 96 (3): 212–217. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202625 (in Russian).
16. Osborne M.L., Pedula K.L., O'Hollaren M. et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest.* 2007; 132 (4): 1151–1161. DOI: 10.1378/chest.05-3084
17. Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M. et al. Association between serum zonulin level and severity of house dust mite allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (86): 122–156. DOI: 10.1186/s13223-021-00586-7
18. Balzar S., Strand M., Nakano T., Wenzel S.E. Subtle immunodeficiency in severe asthma: IgA and IgG2 correlate with lung function and symptoms. *International archives of allergy and immunology* 2006; 140 (2): 96–102. DOI: 10.1159/000092252

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад автора:**

Трошина И.А. – определение концепции, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи.

Автор одобрила рукопись (версию для публикации) и соглашается нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантирует надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

**Ограничение исследования.** Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ТО «Тюменской государственной медицинской университет» Минздрава РФ, г. Тюмень, протокол № 108 от 09.09.2022. Перед началом исследования все пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Поступила: 23.11.2025

Одобрена: 20.12.2025

Принята к публикации: 26.01.2026

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Трошина, И.А. Новые детерминанты обострений и неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с ожирением / И.А. Трошина // Пермский медицинский журнал. – 2026. – Т. 43, № 1. – С. 55–66. DOI: 10.17816/pmj43155-66

Please cite this article in English as: Troshina I.A. New determinants of exacerbations and uncontrolled course of severe asthma in obese patients. *Perm Medical Journal*, 2026, vol.43, no.1, pp.55-66. DOI: 10.17816/pmj43155-66