

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-4

# Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением

М.М. Федорин, М.А. Ливзан, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение состояния эпителиального барьера кишечника и проведение сопоставлений с клиническими проявлениями синдрома раздраженного кишечника (СРК), качеством жизни, пищевыми привычками, признаками наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника и уровнем адипокинов (лептин и адипонектин) у больных СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением.

**Материал и методы:** проведено открытое исследование методом поперечного среза с включением 175 участников (возраст 29 [26; 35] лет). В группу 1 было включено 100 пациентов с СРК: подгруппу 1А составили 50 пациентов с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением, подгруппу 1Б — 50 человек, страдающих СРК, с нормальной массой тела. В группу 2 было включено 75 человек, не страдающих СРК: подгруппу 2А составили 50 участников, не страдающих СРК, с избыточной массой тела или ожирением, подгруппу 2Б — 25 условно здоровых участников. Оценка симптомов СРК осуществлялась с использованием 10-балльной шкалы. С использованием верифицированных опросников осуществлялась оценка выраженности гастроинтестинальных симптомов, наличия тревоги и депрессии, уровня специфической тревоги, качества жизни и пищевых привычек. У всех участников был определен уровень зонулина в кале, лептина и адипонектина в сыворотке крови.

**Результаты исследования:** больные СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризовались более выраженным нарушением проницаемости кишечного барьера, чем пациенты с нормальной массой тела. Более выраженное нарушение проницаемости кишечного барьера ассоциировалось с более выраженными симптомами СРК и тяжелым течением заболевания, а также было характерно для пациентов, испытывающих тягу к жирным, мучным и соленым продуктам. В подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, выявлена отрицательная связь концентрации зонулина в кале с показателями качества жизни. Больные СРК, имевшие признаки наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника, характеризовались более выраженными нарушениями эпителиальной проницаемости ( $p < 0,05$ ). Установлено наличие ассоциации уровня зонулина в кале и адипокинов в подгруппах участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, независимо от наличия СРК.

**Заключение:** перспективной является оценка потенциала использования цитопротекторов у больных с избыточной массой тела и ожирением с целью патогенетического воздействия на механизмы формирования симптомов СРК и снижения рисков развития эндотелиальной дисфункции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром раздраженного кишечника, зонулин, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ожирение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(7):424–431. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-4.

## Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity

M.M. Fedorin, M.A. Livzan, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to study the intestinal epithelial barrier state and conduct clinical comparisons in patients with IBS associated with overweight and obesity with the following parameters: irritable bowel syndrome (IBS) manifestations, life quality, eating habits, signs of anxiety and depression based on the special questionnaire results and leptin and adiponectin adipokines levels.

**Materials and Methods:** an open cross-sectional study was conducted with the inclusion of 175 subjects (mean age — 29 y.o. [26; 35]). Group 1 included 100 patients with IBS: subgroup 1A consisted of 50 patients with IBS associated with overweight or obesity, subgroup 1B — 50 patients with IBS and normal BMI. Group 2 included 75 patients without IBS: subgroup 2A consisted of 50 subjects without IBS but with overweight or obesity, subgroup 2B — 25 conditionally healthy subjects. IBS symptoms were assessed using a 10-point numeric rating scale. Verified questionnaires were used to assess the severity of gastrointestinal symptoms, the presence of anxiety and depression, the specific anxiety level, life quality and eating habits. The levels of fecal zonulin, leptin and adiponectin adipokines in blood serum were determined in all subjects.

**Results:** patients with IBS based on overweight and obesity were characterized by a more significant disorder in the intestinal barrier permeability versus patients with normal BMI. This significant disorder in the intestinal barrier permeability was associated with more severe IBS symptoms and disease course, as well as it was characteristic of patients experiencing cravings for fatty, starchy and salty foods. In subgroup 1A (IBS associated with overweight and obesity) there was a negative association of fecal zonulin concentration with life quality indicators. Patients with IBS who had signs of anxiety and depression according to the special questionnaire results were characterized by

more significant epithelial permeability disorders ( $p < 0.05$ ). The association presence of fecal zonulin levels and adipokines was established in the subgroups 1A and 2A (overweight and obesity, with and without IBS).

**Conclusion:** it is promising to assess the potential in using cytoprotectors in patients with overweight and obesity in order to pathogenetically influence the source mechanisms of IBS symptoms and reduce the risks of endothelial dysfunction.

**KEYWORDS:** irritable bowel syndrome, zonulin, syndrome of increased epithelial permeability, obesity.

**FOR CITATION:** Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Syndrome of increased epithelial permeability in patients with irritable bowel syndrome associated with overweight and obesity. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):424–431 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-4.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний пищеварительного тракта. Доля лиц, испытывающих симптомы СРК, среди взрослого населения развитых стран достигает 10–20% [1, 2]. Несмотря на отсутствие осложнений и увеличения риска смерти, заболевание существенно снижает качество жизни больных, что приводит к значительным прямым и косвенным затратам на обследование и лечение.

В клинической практике доступен широкий перечень препаратов для симптоматического лечения, однако предлагаемая терапия часто недостаточна для того, чтобы эффективно купировать симптомы и предотвращать рецидивы СРК [3].

Перспективным представляется поиск новых терапевтических мишеней с целью индивидуализации назначаемой терапии и повышения эффективности лечения больных СРК. В условиях высокой распространенности факторов риска формирования СРК особый интерес для изучения механизмов формирования симптомов представляет когорта больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением, которая характеризуется более тяжелым течением заболевания [4, 5].

В качестве одной из мишеней терапевтических вмешательств может выступать синдром повышенной эпителиальной проницаемости, который не только ассоциирован с наличием ожирения, но и играет значимую роль в формировании симптомов СРК [6, 7].

Феномен повышения эпителиальной проницаемости кишечника зарубежные специалисты называют синдромом «дырявого кишечника» [8]. Эпителиальная проницаемость кишечника отражает активность парацеллюлярного транспорта молекул между просветом и стенкой кишки. Степень проницаемости эпителиального барьера регулируется белками межклеточных плотных контактов как в физиологических условиях, так и в условиях патологического процесса [9].

Имеются данные о возможных ассоциациях степени нарушения проницаемости эпителиального барьера кишечника с выраженностью висцеральной гиперчувствительности и тяжестью течения СРК [9]. Кроме того, установлено, что эпителиальная проницаемость повышается при тревожно-депрессивных состояниях, часто провоцирующих появление симптомов СРК [10].

Одним из методов оценки проницаемости эпителиального барьера является определение экспрессии белков плотных контактов (tight junction, TJ) при исследовании биоптатов слизистой оболочки кишечника. Известно более 150 белков в составе TJ, среди них окклюдины, клаудины, ангулины, молекулы адгезии плотных контактов [8, 9, 11].

В клинической практике наиболее часто для оценки состояния эпителиального барьера кишечника используется определение концентрации зонулина в кале. Зонулин является одним из наиболее известных физиологических медиаторов, которые обратимо регулируют кишечную проницаемость путем модуляции межклеточных плотных

контактов, в связи с чем в настоящем исследовании концентрация данного маркера в кале была использована для оценки проницаемости эпителия кишечника [12].

**Цель исследования:** изучение состояния эпителиального барьера кишечника и проведение сопоставлений с клиническими проявлениями СРК, качеством жизни, пищевыми привычками, признаками наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника и уровнем адипокинов (лептин и адипонектин) у больных СРК, ассоциированным с избыточной массой тела и ожирением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое исследование методом поперечного среза с участием 175 человек. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России № 11 от 16 сентября 2022 г.

*Критериями включения* в группу 1 являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) установленный диагноз СРК в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК;
- 3) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критериями включения* в группу 2 являлись:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) отсутствие установленного диагноза СРК;
- 3) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критериями невключения* являлись:

- 1) индекс массы тела (ИМТ) менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>;
- 2) заболевания пищеварительного тракта, сопровождающиеся симптомами СРК;
- 3) прием лекарственных препаратов, действие которых может сопровождаться симптомами СРК;
- 4) наличие пищевой аллергии;
- 5) беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста;
- 6) оперативные вмешательства на кишечнике или полостные операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии);
- 7) наличие злокачественных новообразований любой локализации;
- 8) наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис;
- 9) тяжелое течение сопутствующих заболеваний (неконтролируемая артериальная гипертензия, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая болезнь почек, тяжелое течение бронхиальной астмы и пр.);

- 10) наличие любых сопутствующих заболеваний, которые могут исказить результаты исследования (системные заболевания соединительной ткани и системные аутоиммунные заболевания, наличие эндокринных расстройств, врожденных дефектов, ведущих к нарушению нормальной жизнедеятельности и требующих коррекции);
- 11) занятия видами спорта, ассоциированными с набором мышечной массы.

В каждой из групп были выделены 2 подгруппы в зависимости от значения ИМТ. В подгруппах А пациенты имели ИМТ равный или выше  $25 \text{ кг/м}^2$ , в подгруппах Б — ИМТ меньше  $25 \text{ кг/м}^2$ , но выше  $18,5 \text{ кг/м}^2$ . Таким образом, подгруппа 1А включала в себя пациентов с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением, подгруппа 1Б — пациентов с СРК и нормальной массой тела, подгруппа 2А — лиц без СРК с избыточной массой тела или ожирением, подгруппа 2Б — лиц без СРК с нормальной массой тела.

Оценка симптомов СРК (абдоминальная боль, диарея, запоры, метеоризм) осуществлялась по 10-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 10 — наибольшая выраженность симптома.

Оценка выраженности гастроэнтерологических симптомов осуществлялась с использованием шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Опросник состоит из 15 пунктов, которые объединены в 6 шкал: абдоминальная боль, гастроэзофагеальный рефлюкс (или рефлюкс-синдром), диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запора. Оценка показателей проводилась по 7-балльной шкале, при этом более высокие значения соответствовали большей выраженности симптомов [13]. Оценка встречаемости и выраженности тревоги и депрессии осуществлялась с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанной для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Сумма набранных баллов, составившая от 0 до 7 баллов, считалась нормой, сумма от 8 до 10 баллов свидетельствовала о наличии признаков субклинически выраженных симптомов, сумма от 11 баллов и более — о наличии признаков клинически выраженных симптомов расстройства [14]. Уровень висцеральной гиперчувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index) оценивался при помощи соответствующей анкеты. Опросник VSI представлен 15 вопросами-утверждениями, которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта от «совершенно не согласен» — 1 балл до «полностью согласен» — 5 баллов. В результате тестирования респондент получал итоговый балл от 0 (отсутствие тревоги по поводу симптомов заболевания) до 75 (высокая степень тревоги по поводу симптомов заболевания) [15]. Для оценки качества жизни был использован специфический опросник оценки качества жизни пациентов с СРК IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life), состоящий из 34 утверждений, касающихся проявлений заболевания и степени их влияния на жизнь самого пациента за прошедший месяц, с пятью вариантами ответов, где 1 балл — минимальная выраженность определенного аспекта, а 5 баллов — максимальная, а также с помощью неспецифического опросника оценки качества жизни SF-36 [16, 17]. Для оценки характера питания и пищевых пристрастий использовался опросник, разработанный на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России [18].

Выполнена сравнительная оценка уровня зонулина в кале в подгруппах, а также среди больных СРК в зависимости от степени тяжести течения и преобладающего типа нарушения стула (СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), СРК с преобладанием запора (СРК-З), СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-М)).

У всех участников исследования был определен уровень зонулина в кале методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия), лептина и адипонектина в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем LEPTIN ELISA KIT (DBC, Канада) и Adiponectin ELISA (MEDIAGNOST GmbH, Германия) для проведения твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном фотометре iMark (BIORAD, США). Исследование материала выполняли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica for Windows 10 с использованием Microsoft Excel. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Распределение в обеих выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, в связи с чем для статистической обработки данных применялись непараметрические методы (критерий  $\chi^2$  Пирсона, U-тест Манна — Уитни для независимых выборок). Взаимосвязь между показателями оценивалась при помощи корреляционного анализа Спирмена ( $r_s$ ). Сила связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до +0,25 оценивалась как ее отсутствие или слабая; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) — как умеренная; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) — как средняя; более 0,75 (-0,75) — как сильная. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах использовались значения медианы, 1-й и 3-й квартили — Me [P25; P75], для качественных показателей — значения доли.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст участников исследования составил 29 [26; 35] лет, ИМТ —  $26,4 [20,7; 31,2] \text{ кг/м}^2$ .

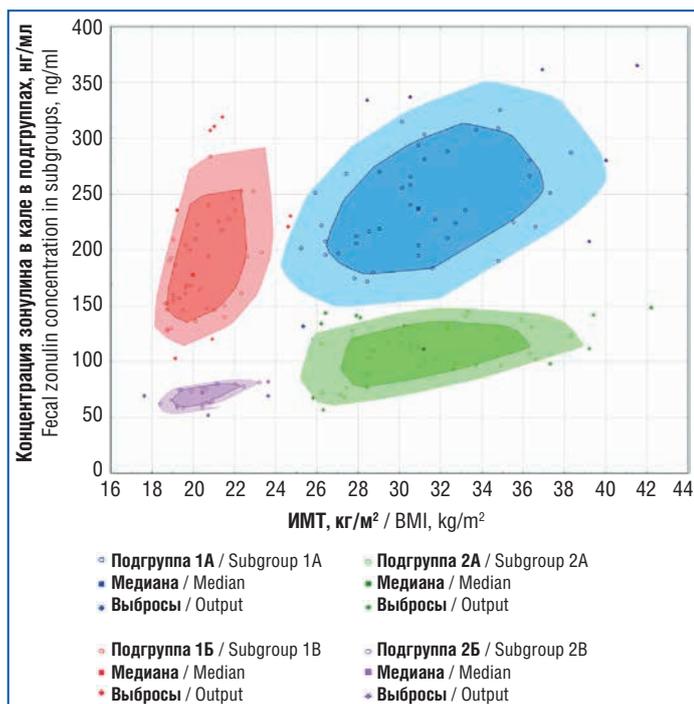
В группу 1 было включено 100 пациентов с СРК (возраст 30 [26; 36] лет, ИМТ  $24,95 [20,2; 30,7] \text{ кг/м}^2$ ): подгруппу 1А составили 50 человек с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением (возраст 29 [25; 34] лет, ИМТ  $30,7 [27,9; 34,8] \text{ кг/м}^2$ ); подгруппу 1Б — 50 человек, страдающих СРК, с нормальной массой тела (возраст 33 [27; 26] лет, ИМТ  $20,15 [19,1; 21,4] \text{ кг/м}^2$ ).

В группу 2 было включено 75 человек, не страдающих СРК (возраст 29 [25; 34] лет, ИМТ  $28,1 [21,2; 32,3] \text{ кг/м}^2$ ): подгруппу 2А составили 50 участников, не страдающих СРК (возраст 29 [26; 34] лет) с ИМТ больше или равным  $25 \text{ кг/м}^2$  (ИМТ  $30,7 [28,1; 34,8] \text{ кг/м}^2$ ); подгруппу 2Б — 25 человек, не страдающих СРК (возраст 29 [23; 33] лет) с ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$  (ИМТ  $20,4 [19,4; 21,2] \text{ кг/м}^2$ ).

Подгруппы статистически значимо не различались по возрасту и половому составу.

Уровень зонулина в кале в подгруппах представлен на рисунке 1.

При оценке проницаемости эпителиального барьера кишечника в исследуемой выборке концентрация зонулина



**Рис. 1.** Концентрация зонулина в кале в подгруппах на диаграмме концентрации

**Fig. 1.** Fecal zonulin concentration in subgroups in the concentration graph

в кале составила 147 [102,5; 221] нг/мл, в том числе в группе 1 — 210,65 [167,75; 254,75] нг/мл, в группе 2 — 97 [73,5; 122] нг/мл ( $p=0,01$ ).

Уровень зонулина в кале в подгруппе больных СРК с избыточной массой тела и ожирением оказался статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с нормальной массой тела (231,75 [204; 281,5] нг/мл в подгруппе 1А против 188,75 [150,4; 226] нг/мл в подгруппе 1Б,  $p=0,01$ ).

Среди лиц, не страдающих СРК, уровень зонулина также оказался статистически значимо выше в подгруппе участников, имеющих ИМТ равный или более 25 кг/м<sup>2</sup> (114 [97; 132] нг/мл в подгруппе 2А против 73,5 [62,3; 78] нг/мл в подгруппе 2Б,  $p<0,01$ ).

Концентрация зонулина в кале в подгруппе 1А оказалась статистически значимо выше, чем в подгруппе 2А, в подгруппе 1Б — статистически значимо выше, чем в подгруппе 2Б (в обоих случаях  $p=0,01$ ).

Уровень зонулина в кале по преобладающему нарушению стула у больных СРК представлен в таблице 1.

При оценке концентрации зонулина у пациентов с СРК по преобладающему типу нарушения стула установлен статистически значимо более высокий уровень проницаемости эпителиального барьера у больных СРК-Д в сравнении с пациентами, страдающими СРК-З ( $p=0,01$ ). Значимых статистических различий между группами пациентов, страдающих СРК-Д и СРК-М, а также СРК-З и СРК-М, в обеих подгруппах установлено не было (во всех случаях  $p>0,05$ ).

В подгруппе 1А пациенты с тяжелой степенью течения заболевания характеризовались более высоким уровнем проницаемости эпителиального барьера кишечника, чем больные СРК легкой и средней степени тяжести ( $p=0,02$ ). В подгруппе 1А концентрация зонулина в кале больных СРК легкой и средней степени тяжести существенно не различалась ( $p=0,21$ ).

**Таблица 1.** Уровень зонулина в кале при подтипах по преобладающему нарушению стула у больных СРК

**Table 1.** Fecal zonulin concentration in subtypes according to the predominant disturbed defecation pattern in patients with IBS

Подгруппа Subgroup	Подтип СРК / IBS subtype		
	СРК-Д IBS-D	СРК-З IBS-C	СРК-М IBS-M
<b>1А (ИМТ≥25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1А (BMI≥25, kg/m <sup>2</sup> )	298,75 [208; 337] (n=10)	221 [201,6; 256] (n=21)	262,5 [201,3; 298,1] (n=19)
<b>1Б (ИМТ&lt;25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1Б (BMI<25 kg/m <sup>2</sup> )	210,5 [169; 253] (n=19)	149,4 [141,2; 196,3] (n=16)	193,6 [153,7; 224,45] (n=15)

**Примечание.** \* — наличие статистически значимых различий между показателями у пациентов из групп СРК-Д и СРК-З ( $p<0,05$ ).

**Note.** IBS-D — IBS with diarrhea; IBS-C — IBS with constipation; IBS-M — IBS mixed type; \* — the presence of statistically significant differences between the indicators in patients of the IBS-D and IBS-C groups ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2.** Уровень зонулина в кале у пациентов в зависимости от тяжести течения СРК

**Table 2.** Fecal zonulin concentration in patients with IBS, depending on its severity

Подгруппа Subgroup	Степень тяжести / Severity level		
	легкая mild	средняя moderate	тяжелая severe
<b>1А (ИМТ≥25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1А (BMI≥25, kg/m <sup>2</sup> )	214,9 [184; 270,4]	225 [204; 266,4]	280,5 [236; 325,9]*
<b>1Б (ИМТ&lt;25 кг/м<sup>2</sup>)</b> 1Б (BMI<25, kg/m <sup>2</sup> )	158,3 [138,2; 178]*	211,65 [193,5; 229,38]	194,95 [153; 253,5]

**Примечание.** \* — наличие статистически значимых различий ( $p=0,02$ ).

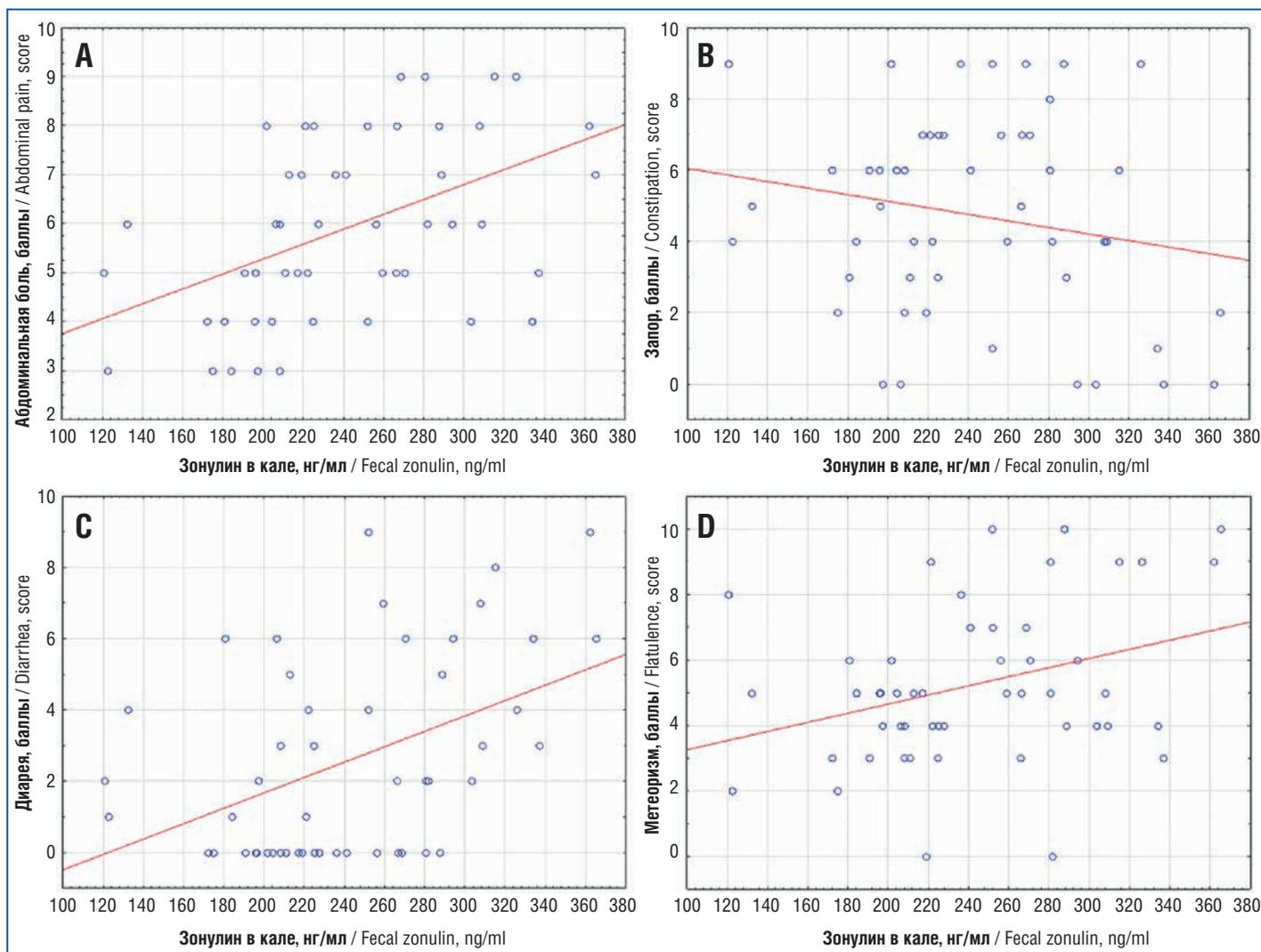
**Note.** \* — presence of statistically significant differences ( $p=0,02$ ).

В подгруппе 1Б больные СРК легкой степени тяжести имели значимо меньшую концентрацию зонулина в кале, чем пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания ( $p=0,02$ ). Проницаемость эпителиального барьера кишечника у больных со среднетяжелым и тяжелым течением СРК в подгруппе 1Б не различалась ( $p=0,68$ ).

Концентрация зонулина в кале в зависимости от тяжести течения СРК представлена в таблице 2.

В подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, установлена статистически значимая положительная связь выраженности абдоминальной боли (средней силы), диареи и метеоризма (умеренной силы) с выраженностью нарушения эпителиальной проницаемости кишечника ( $p<0,05$ ). Корреляция уровня зонулина в кале и симптомов СРК в подгруппе 1А представлена на диаграммах рассеяния на рисунке 2. В подгруппе больных СРК с нормальной массой тела выявлены положительные корреляции умеренной силы между концентрацией зонулина в кале и выраженностью абдоминальной боли и диареи ( $p<0,05$ ).

При анализе ассоциаций между выраженностью нарушений эпителиальной проницаемости кишечника и показателями качества жизни установлено, что в подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, имелась отрицательная связь концентрации зонулина в кале с показателями качества жизни по шкалам: физическое функционирование, ролевое функционирование,



**Рис. 2.** Корреляция уровня зонулина в кале и симптомов СРК в подгруппе 1А на диаграммах рассеяния. Симптомы: А — абдоминальная боль, В — запор, С — диарея, D — метеоризм

**Fig. 2.** Correlation of fecal zonulin concentration and IBS symptoms in subgroup 1A on the scatter graph. Symptoms: A — abdominal pain, B — constipation, C — diarrhea, D — flatulence

обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, психологический компонент здоровья (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

В подгруппе больных СРК, имеющих нормальную массу тела, имелась отрицательная связь концентрации зонулина в кале с показателями качества жизни по шкалам: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, общее состояние здоровья, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье, психологический компонент здоровья (во всех случаях  $p < 0,05$ ).

В подгруппах 2А и 2Б статистически значимых корреляций между выраженностью нарушений эпителиальной проницаемости кишечника и показателями качества жизни, оцененными с использованием опросника SF-36, не выявлено (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

Установлена отрицательная связь умеренной силы ( $p < 0,05$ ) между уровнем зонулина в кале и показателем качества жизни, установленным с использованием опросника IBS-QOL, в обеих подгруппах больных СРК.

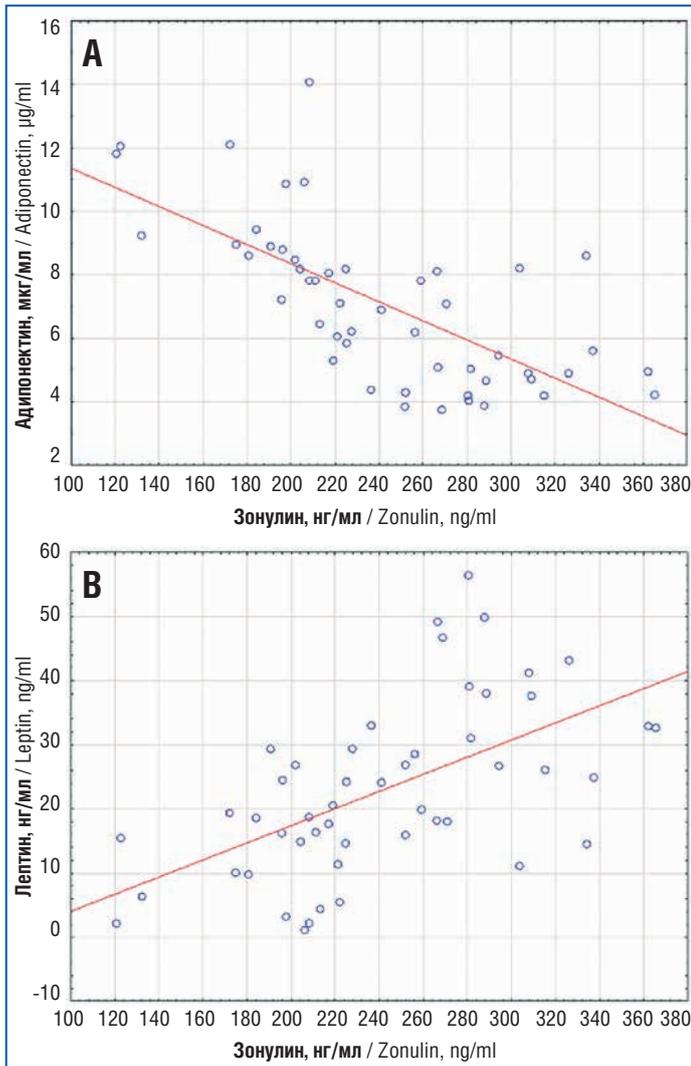
Больные СРК в подгруппах 1А и 1Б, имевшие признаки наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника, характеризовались более выраженными нарушениями эпителиальной проницаемости ( $p < 0,05$ ).

Среди больных СРК с избыточной массой тела и ожирением с более высоким уровнем зонулина в кале было ассоциировано наличие тяги к жирному, мучному и соленому ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе больных СРК с нормальной массой тела установлена ассоциация высокого уровня зонулина в кале с наличием тяги к соленым продуктам ( $p < 0,05$ ).

Среди участников с ИМТ  $\geq 25$  мг/м<sup>2</sup>, не страдающих СРК, статистически значимо более высокий уровень кишечной проницаемости был установлен среди заявивших о пристрастии к жирному, мучному и соленому ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе участников с нормальной массой тела, не страдающих СРК, наличие тяги к сладкому не ассоциировалось со статистически значимо более высоким уровнем зонулина в кале ( $p > 0,05$ ). О пристрастии к жирной пище или к соленой пище заявили по одному участнику в подгруппе 2Б. О наличии тяги к мучному сообщили 3 человека, пристрастие к мясной пище отметили 4 участника в подгруппе 2Б. Таким образом, оценка наличия ассоциа-



**Рис. 3.** Корреляция уровня зонулина в кале и адипокинов адипонектина (А) и лептина (В) в подгруппе 1А на диаграммах рассеяния

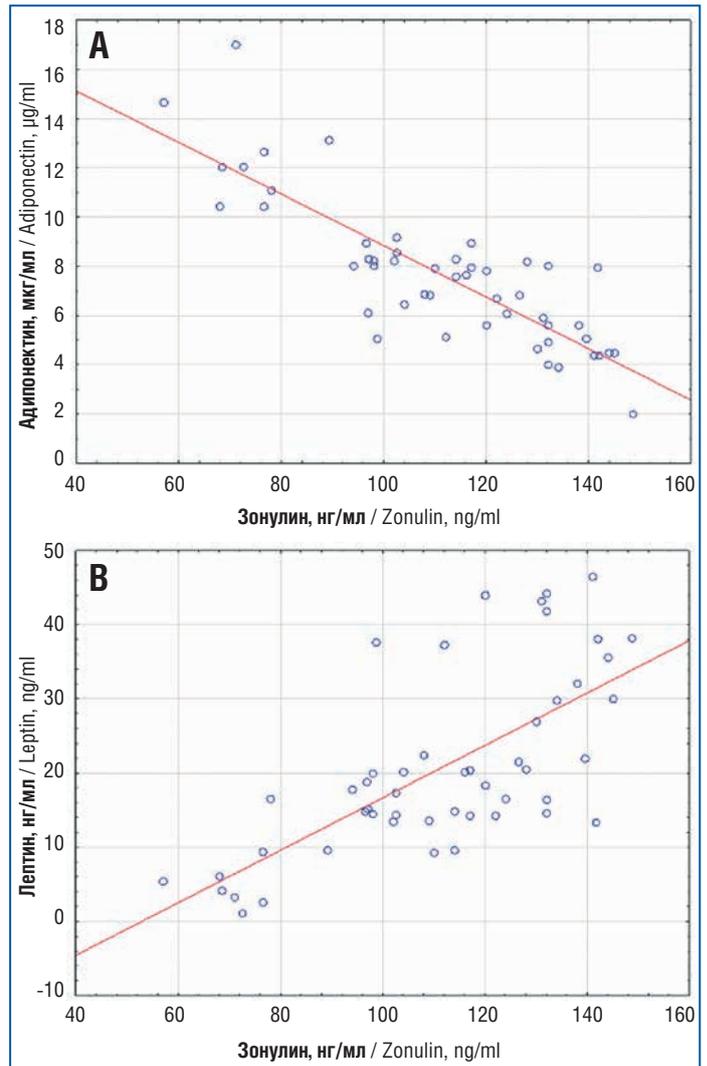
**Fig. 3.** Correlation of fecal zonulin concentration and adiponectin (A) and leptin (B) adipokines in subgroup 1A on the scatter graph

ций тяги к жирной, соленой и мучной пище с уровнем зонулина в кале в данной подгруппе была затруднена.

При оценке выраженности висцеральной гиперчувствительности установлены прямые корреляции умеренной силы между степенью проницаемости эпителиального барьера кишечника и значением индекса VSI в подгруппе больных СПК с избыточной массой тела и ожирением ( $r_s=0,36$ ,  $p<0,05$ ) и в подгруппе СПК с нормальной массой тела ( $r_s=0,34$ ,  $p<0,05$ ).

При сопоставлении выраженности проницаемости эпителиального барьера кишечника с концентрацией адипокинов в сыворотке крови в подгруппе 1А установлена связь средней силы уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,73$ ,  $p<0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,59$ ,  $p<0,05$ ) сыворотки крови. Корреляция уровня зонулина в кале и уровня адипокинов в сыворотке крови в подгруппе 1А представлена на диаграммах рассеяния на рисунке 3.

В подгруппе 1Б не установлено статистически значимых ассоциаций уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,24$ ,  $p>0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,25$ ,  $p>0,05$ ) сыворотки крови.



**Рис. 4.** Корреляция уровня зонулина в кале и адипокинов адипонектина (А) и лептина (В) в подгруппе 2А на диаграммах рассеяния

**Fig. 4.** Correlation of fecal zonulin concentration and adiponectin (A) and leptin (B) adipokines in subgroup 2A on the scatter graph

В подгруппе 2А установлена связь средней силы уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,75$ ,  $p<0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,67$ ,  $p<0,05$ ) сыворотки крови. Корреляция уровня зонулина в кале и уровня адипокинов в сыворотке крови в подгруппе 2А представлена на диаграммах рассеяния на рисунке 4.

В подгруппе 2Б не установлено статистически значимых ассоциаций уровня зонулина в кале с уровнем адипонектина ( $r_s=-0,04$ ,  $p>0,05$ ) и лептина ( $r_s=0,13$ ,  $p>0,05$ ) сыворотки крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании установлена более высокая проницаемость эпителиального барьера кишечника в когорте больных СПК, чем у участников, не страдающих СПК. В настоящее время сохраняет актуальность дискуссия о механизмах формирования феномена повышенной эпителиальной проницаемости кишечника у больных СПК. Значимая роль отводится модуляции микробиоты с нарушением выработки короткоцепочечных жирных кислот и возникновением дис-

трофических изменений эпителиоцитов, нарушению синтеза белков плотных контактов, гормонального дисбаланса и нарушений трофики эпителиальной стенки [19–21]. Указанные нарушения могут стать причиной снижения порога возбужденности ноцицепторов с формированием висцеральной гиперчувствительности и модуляцией нарушения моторики толстой кишки у больных СРК [22].

Выявлено, что среди пациентов с СРК статистически значимо более выраженные нарушения проницаемости эпителиального барьера кишечника имели пациенты с избыточной массой тела и ожирением. Следует учесть, что повышение проницаемости стенки кишечника, сопровождаемое изменением состава кишечной микробиоты и формированием хронического низкоуровневого воспаления, тесно ассоциировано с развитием и прогрессированием ожирения [23].

Независимо от наличия избыточной массы тела и ожирения больные СРК-Д имели статистически значимо более высокие значения зонулина в кале, чем пациенты с СРК-З,

Более высокий уровень кишечной проницаемости был ассоциирован с большей выраженностью абдоминальной боли и диареи у всех больных СРК. Корреляция с выраженностью метеоризма установлена у больных СРК с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Концентрация зонулина в кале обратно коррелировала с показателями качества жизни пациентов и прямо коррелировала со значением индекса висцеральной гиперчувствительности VSI в обеих подгруппах больных СРК.

Более высокая проницаемость кишечного барьера у участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, была ассоциирована с тягой к жирному, мучному и соленому независимо от наличия СРК. В подгруппе пациентов с нормальной массой тела высокая концентрация зонулина в кале была более характерна для лиц, имеющих пристрастие к соленой пище. Известно, что диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием пищевых волокон оказывает негативное влияние на качественный и количественный состав кишечного микробиоценоза, что, вероятно, является значимой причиной повышения проницаемости эпителиального барьера кишечника у лиц, потребляющих жирную, мучную и соленую пищу [24].

Наличие признаков тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника у больных СРК также было ассоциировано с более высоким уровнем проницаемости кишечного барьера. В условиях психоэмоционального стресса повышается активность гипоталамо-гипофизарной системы, что сопровождается дегрануляцией тучных клеток, находящихся в том числе в большом количестве в стенке толстой кишки пациентов с СРК [25]. Модификация состава кишечной микробиоты в условиях стресса изменяет выработку энтероэндокринными клетками галанина и грелина, принимающих участие в регуляции секреции кортикотропного рилизинг-гормона, аденокортикотропного гормона и глюкокортикоидов [26].

В исследовании установлены ассоциации уровня зонулина в кале и адипокинов лептина и адипонектина в подгруппах участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, независимо от наличия СРК, что может свидетельствовать о влиянии адипокинов на течение СРК путем повышения выраженности нарушений целостности эпителиального барьера у таких больных. Участники исследования с нормальной массой тела не имели ассоциаций между степенью проницаемости эпителиального барьера кишечника и уровнем адипокинов в сыворотке крови.

Следует помнить, что повышенная эпителиальная проницаемость кишечника в исследуемой когорте оказывает влияние не только на течение СРК и прогрессирование ожирения, но и является одним из ключевых механизмов формирования эндотелиальной дисфункции, что повышает риски развития хронических и острых заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением [27].

Перспективной является оценка потенциала использования цитопротекторов у больных СРК-Д с избыточной массой тела и ожирением с целью патогенетического воздействия на механизмы формирования симптомов СРК и снижения рисков развития эндотелиальной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, больные СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризуются более выраженным нарушением проницаемости кишечного барьера, чем пациенты с нормальной массой тела. Больные СРК, имеющие признаки наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника, характеризуются более выраженными нарушениями эпителиальной проницаемости. Концентрация зонулина в кале в исследуемой когорте пациентов прямо коррелирует с выраженностью симптомов СРК, уровнем висцеральной гиперчувствительности и обратно коррелирует с показателями качества жизни больных. У больных СРК с ожирением и избыточной массой тела более выраженное нарушение проницаемости кишечного барьера ассоциировано с тяжелым течением заболевания и характерно для пациентов, испытывающих тягу к жирным, мучным и соленым продуктам. Более высокая концентрация зонулина в кале ассоциирована с более высоким уровнем лептина и низким уровнем адипонектина в сыворотке крови у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Наиболее выраженные нарушения проницаемости эпителиального барьера толстой кишки установлены у больных СРК-Д, страдающих избыточной массой тела и ожирением.

## Литература / References

1. Sherwin L.B., Leary E., Henderson W.A. Effect of Illness Representations and Catastrophizing on Quality of Life in Adults With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of psychosocial nursing and mental health services*. 2016;54(9):44–53. DOI: 10.3928/02793695-20160803-01.
2. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015;313(9):949–958. DOI: jama.2015.0954.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74–95. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74–95 (in Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95.
4. Aasbrenn M., Hogestol I., Eribe I. et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC Obes*. 2017;4:22. DOI: 10.1186/s40608-017-0159-z.
5. Pugliese G., Muscogiuri G., Barrea L. et al. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? *Hormones (Athens)*. 2019;18(4):395–399. DOI: 10.1007/s42000-019-00113-9.
6. Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B. et al. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):167. DOI: 10.1186/s12876-018-0888-6.

7. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6):50–56. DOI: 10.31146/16828658-ecg-190-6-50-56.  
[Fedorin M.M., Gaus O.V., Livzan M.A., Sukhanova S.A. Typical dietary habits and elevated intestinal permeability in people with excess body weight and IBS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):50–56 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-50-56.
8. Obrenovich M.E.M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms*. 2018;6(4):107. DOI: 10.3390/microorganisms6040107.
9. Ливзан М.А., Гаус О.В. Содержание фекального зонулина — биомаркер синдрома кишечной проницаемости у больных синдромом раздраженного кишечника (обзор и результаты пилотного исследования). Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(3):47–55. DOI: 10.17116/dokgastro20211003147.  
[Livzan M.A., Gaus O.V. Fecal zonulin as a biomarker of increased intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome (narrative review and pilot study results). *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2021;10(3):47–55 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20211003147.
10. Karl J.P., Margolis L.M., Madslie E.H. et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:559–571. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2017.
11. Магошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):366–372. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.  
[Matoshina I.V., Livzan M.A., Fedorin M.M., Lapteva I.V. Efficacy of combined therapy in patients with erosive gastroesophageal reflux disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):366–372 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-366-372.
12. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384.
13. Svedlund J., Sjödin I., Dotevall G. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988 Feb;33(2):129–134. DOI: 10.1007/BF01535722.
14. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2011;5(1):29–36. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.29.
15. Labus J.S., Mayer E.A., Chang L. et al. The central role of gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med*. 2007;69(1):89–98. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31802e2f24.
16. Ware J.E. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130–3139. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00008.
17. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):999–1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x.
18. Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск; 2004.  
[Erofeev Yu.V., Bokdireva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organizatciya i metodika provedeniya sotciologicheskikh issledovanii zdorovya sel'skogo naseleniya dlya informatcionnogo obespecheniya sistemi sotcial'no-gigienicheskogo monitoringa: Metod. Recommendatcii. Omск; 2004 (in Russ.).]
19. Maccioni L., Gao B., Leclercq S. et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1782157. DOI: 10.1080/19490976.2020.1782157.
20. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
21. Usuda H., Okamoto T., Wada K. Leaky Gut: Effect of Dietary Fiber and Fats on Microbiome and Intestinal Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7613. DOI: 10.3390/ijms22147613.
22. Kanazawa M., Palsson O.S., Thiwan S.I. et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2550–2561. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x.
23. Gasmí A., Mujawdiya P.K., Pivina L. et al. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr Med Chem*. 2021;28(4):827–839. DOI: 10.2174/0929867327666200721160313.
24. Rohr M.W., Narasimhulu C.A., Rudeski-Rohr T.A., Parthasarathy S. Negative Effects of a High-Fat Diet on Intestinal Permeability: A Review. *Adv Nutr*. 2020;11(1):77–91. DOI: 10.1093/advances/nmz061.
25. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2031480. DOI: 10.1155/2016/2031480.
26. Van Loenen M.R., Geenen B., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Ghrelin as a prominent endocrine factor in stress-induced obesity. *Nutr Neurosci*. 2022;25(7):1413–1424. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1863740.
27. Lewis C.V., Taylor W.R. Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(6):H1227–H1233. DOI: 10.1152/ajpheart.00612.2020.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Федорин Максим Михайлович** — ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

**Ливзан Мария Анатольевна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Контактная информация:** Федорин Максим Михайлович, e-mail: mail.maxim.f@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.05.2023.**

**Поступила после рецензирования 01.06.2023.**

**Принята в печать 22.06.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Maxim M. Fedorin** — Assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0238-4664.

**Maria A. Livzan** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Contact information:** Maxim M. Fedorin, e-mail: maxim.f@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 11.05.2023.**

**Revised 01.06.2023.**

**Accepted 22.06.2023.**