

Феномен аутореактивности в патогенезе сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

А.Ю.Конищева¹✉, В.Б.Гервазиева¹, Г.Л.Осипова², Т.П.Оспельникова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Современная концепция формирования бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) предполагает ведущую роль иммуноопосредованных реакций с вовлечением как истинного воспалительного, так и аутоиммунного компонентов патогенеза. **Целью** исследования явилась оценка процессов аутореактивности у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания (БА и ХОБЛ), а также при сочетании указанных патологий (*Asthma-COPD Overlap* – АСО). **Материалы и методы.** В исследование принимали участие пациенты ($n = 155$; средний возраст пациентов – 49 ± 17 лет) с БА, ХОБЛ и АСО. Исследование проводилось модифицированным методом количественного иммуноферментного анализа для детекции иммуноглобулина (Ig) E-, IgG4-аутоантител (ААТ) с использованием коммерческих тканевых антигенов (ТАГ) эпителиального кератина, коллагена III и VI типов, миозина и эластина (*Sigma*, США), конъюгатов моноклональных анти-IgE или анти-IgG4-антител, IgE- и IgG4-референс-реагентов (*Dr. Fooke*, Германия). **Результаты.** Показано, что при присоединении к БА симптомов ХОБЛ достоверно повышается содержание IgE-ААТ к ТАГ эпителиального кератина, коллагена III и VI типов и миозина, что ассоциировалось с высокой частотой выявления данных антител, особенно при тяжелом течении заболевания (50–80 %). Уровень IgE-ААТ к миозину возрастал у пациентов с АСО в сравнении с таковым при БА и составил максимальные значения у пациентов с ХОБЛ. Напротив, отмечена обратная тенденция снижения частоты встречаемости и концентрации IgG4-ААТ в зависимости от тяжести течения заболевания. Так, по мере выраженности обструктивных изменений отмечалось значимое снижение уровня IgG4-ААТ к коллагенам III и VI типов и эластину до исчезновения последних при ХОБЛ и АСО. Выявлена обратная корреляция ($r = -0,38$; $-0,61$) IgE- и IgG4-ААТ к коллагену VI и III типов, эластину и миозину. При сравнении спирометрических показателей установлена обратная корреляция между повышенным содержанием IgE-ААТ к ТАГ коллагена III типа и скоростными параметрами легочной вентиляции ($R = -0,79$; $p = 0,01$), что позволяет рассматривать данные IgE-ААТ как фактор прогрессирующего течения БА в сочетании с ХОБЛ, ассоциированного со значимым уровнем снижения бронхиальной проходимости. **Заключение.** Детекция IgE и IgG4-ААТ к ТАГ коллагена, эластина и миозина может быть использована для клинико-иммунологического мониторинга течения БА и ХОБЛ, особенно при сочетанном фенотипе данных заболеваний (АСО). Повышение уровня IgE-ААТ к ТАГ может служить одним из иммунологических маркеров выраженности процессов ремоделирования в бронхиальной стенке, что подтверждается показанным усилением IgE-опосредованного иммунного ответа к ТАГ миозина и эластина у пациентов с тяжелым течением заболевания. Разработанный метод оценки содержания ААТ к ТАГ может быть предложен в качестве одного из прогностических маркеров в ранней диагностике неблагоприятного течения БА, особенно при сочетании БА и ХОБЛ и использован в качестве лабораторного критерия контроля над течением заболевания при принятии индивидуализированных решений о фармакотерапии и тактике ведения пациентов.

Ключевые слова: аутореактивность, IgE- и IgG4-аутоантитела, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сочетание БА и ХОБЛ, кератин, коллагены III и VI типов, миозин, эластин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П. Феномен аутореактивности в патогенезе сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 31 (1): 46–56. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-46-56

The autoreactivity phenomenon in the pathogenesis of asthma-COPD overlap (ACO)

Anna Yu. Konishcheva¹✉, Valentina B. Gervazieva¹, Galina L. Osipova², Tat'yana P. Ospel'nikova¹

¹ I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: 105064, Malyy Kazenny per. 5a, Moscow, 105064, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The modern concept of formation of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) implies the leading role of immune reactions with the true inflammatory autoimmune pathogenetic components. **Aim** of the study was to evaluate the autoreactivity in patients with chronic immune-mediated respiratory diseases: BA, COPD, and their combination – ACO. **Methods.** The study enrolled 155 patients with the average age of 49 ± 17 years old. We modified quantitative ELISA for detection of IgE and IgG4-autoantibodies using commercial tissue antigens of epithelial keratin, type III and VI collagen, myosin and elastin (*Sigma*, USA), conjugates of monoclonal anti-IgE or anti-IgG4 antibodies and IgE and IgG4 reference reagents (*Dr. Fooke*, Germany). **Results.** Concomitant COPD and BA symptoms were accompanied by significantly higher levels of IgE autoAbs to epithelial keratin, type III and VI collagen and myosin and were associated with a higher detection rate of these Abs, especially in severe forms of the disease (50 – 80%). The IgE-autoAbs to myosin increased in individuals with ACO as compared to BA and reached the maximum values in patients with COPD. There was an opposite trend: the frequency of detection and concentration of IgG4-autoAbs decreased with the disease severity. The levels of IgG4-autoAbs to type III and IV collagens and to elastin decreased as the obstruction worsened and were undetectable in patients with COPD and ACO. IgE and IgG4 autoAbs were inversely correlated to type VI collagen, type III collagen, elastin and myosin

($r = -0.38; -0.61$). The spirometry showed the inverse correlations between the increased IgE-autoAbs to type III collagen and high-speed ventilation parameters ($R = -0.79; p = 0.01$). So, IgE-autoAbs may be considered a factor of the progressive course of BA in combination with COPD associated with a significant bronchial obstruction. **Conclusion.** Thus, the detection of IgE and IgG4-AT to tissue antigens of collagen, elastin and myosin can be further used for clinical and immunological monitoring of BA and COPD, especially with their combined phenotype (ACO). The increased levels of IgE-autoAbs can be considered one of the immunological prognostic markers of intense remodeling processes in the bronchial wall. These processes are also confirmed by an increased IgE-mediated immune response to miosine and elastine EG in patients with the severe disease. The developed assay of the level of autoAbs to tissue antigens can be used in the early diagnostics of adverse course of asthma, especially ACO, and can be used as a laboratory criterion of the control over the disease when making decisions on personalized pharmacotherapy and patient management.

Key words: autoreactivity, IgE- and IgG4-autoantibodies, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma-COPD overlap (ACO), keratin, collagens of types III and VI, myosin, elastin.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Osipova G.L., Ospel'nikova T.P. The autoreactivity phenomenon in the pathogenesis of asthma-COPD overlap. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 46–56 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-46-56

Хронические заболевания органов дыхания – бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляют одну из самых значимых проблем здравоохранения в мире.

Согласно отчету «Глобальное бремя болезней», в 2016 г. БА явилась самым распространенным хроническим респираторным заболеванием, охватившим > 358 млн заболевших и обусловившим 250 000 ежегодных смертей [1], а число утраченных лет здоровой жизни в связи с этой болезнью составило 24,8 млн [2, 3]. В 51–59 % случаев течение БА не удается контролировать с помощью стандартной терапевтической тактики [4, 5].

Распространенность ХОБЛ также неуклонно возрастает и к 2030 г. предположительно займет 3-ю позицию по смертности, уступив лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы [6, 7]. По оценкам на 2015 г., 3,2 млн человек в мире скончались от ХОБЛ, что составило почти 5 % всех случаев и на 11,6 % превысило показатели смертности по сравнению с 1990 г. (95%-ный интервал неопределенности (*uncertainty interval* – UI) – 5,3–19,8 %) [8].

В 1997 г. сотрудниками Гарвардского университета предложен термин «годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности» (*Disability-adjusted life year* – DALY) – показатель, при помощи которого оценивается суммарное бремя болезни. Это стандартизованная единица, которая представляет собой линейную сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смертности (*years of life lost* – YLL) и лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности (*years lost due to disability* – YLD). В мире на ХОБЛ приходится почти 2,6 %, а на БА – 1,1 % всех стандартизованных по возрасту показателей DALY, что является очень высоким значением, принимая во внимание успехи фармакотерапии и активное внедрение индивидуализированных терапевтических стратегий, и подчеркивает масштабы отрицательного влияния данных заболеваний на здоровье и трудоспособность населения в мире [8, 9].

Патогенез как БА, так и ХОБЛ в большинстве случаев рассматривается с позиций хронического прогрессирующего воспаления, имеющего различные иммунологические механизмы, которые, в свою очередь, отличаются определенной гетерогенностью, отражающейся в отдельных эндо- и фенотипических вариантах данных заболеваний [10, 11].

Согласно многоцентровым исследованиям, у 20–30 % пациентов с ХОБЛ отмечаются нетипичные клинико-лабораторные признаки – частично обратимый характер бронхиальной обструкции с Th2-типом воспалительных изменений на фоне аккумуляции в клеточном составе нейтрофилов, цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и макрофагов [11, 12]. У некоторых пациентов с ХОБЛ определяется смешанный характер воспаления с эозинофильным компонентом [13, 14]. При БА у курящих и пожилых пациентов, в особенности при тяжелом течении, отмечена нейтрофильная инфильтрация бронхиальной стенки (преимущественно Th1- или Th17-эндотип), а ограничение проходимости дыхательных путей приобретает фиксированный характер с частичной обратимостью [15–17]. Все это может свидетельствовать об общем континууме иммунопатологических процессов, объединяющих механизмы воспаления при прогрессирующем течении БА и ХОБЛ.

Введенное в пульмонологическую практику понятие о перекресте БА и ХОБЛ (*Asthma-COPD overlap* – ACO), предложенное группой экспертов Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA) и Глобальной стратегии диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) (2014), позволило выделить отдельную категорию пациентов, которые отличаются особенным, более тяжелым течением заболевания, сочетающего в себе клинико-функциональные признаки как БА, так и ХОБЛ, с худшим ответом на стандартную терапию рекомендаций GINA (2017) из данного определения исключено понятие «синдром», подчеркивая высокую клинико-патогенетическую гетерогенность указанного состояния и необходимость дальнейшего уточнения механизмов его формирования в каждом конкретном случае АСО, который характеризуется стойким ограничением воздушного потока в сочетании с несколькими клинико-лабораторными признаками, связанными с БА и характерными для ХОБЛ [22]. В общей популяции стран центральной Европы и США распространенность сочетания АСО составляет 1,8–4,5 % [23]. Частота выявления составляет 12,1–55,2 % среди пациентов с ХОБЛ и 13,3–61,0 % – при БА [24–26].

Хронический воспалительный процесс бронхиального дерева, составляющий основу как БА, так

и ХОБЛ, характеризуется волнообразным течением, в ходе которого циклично сменяют друг друга процессы альтерации и репарации тканевых структур с последующим изменением их антигенного состава и образованием денатурированных соединительно-тканых коллагеновых волокон и внутриклеточных протеинов, которые под воздействием факторов, предрасполагающих к срыву иммунологической толерантности, в соответствующих условиях способны распознаваться в качестве тканевых антигенов (ТАГ) и приобретать иммуногенность. Концепция аутоиммунитета при хронической бронхолегочной патологии рассматривалась еще в 1960-е годы прошлого столетия, когда в работах Нобелевского лауреата *V. Benacerraf et al.* [27] показана демаскировка антигенных детерминант эластических волокон легочной ткани при БА с потерей толерантности к аутоТАГ на фоне как инфекционного, так и истинно аллергического воспаления.

В России на основе результатов внутрикожных проб с аутолимфоцитами *Г.Б. Федосеевым* (1982) выделен аутоиммунный вариант течения БА у пациентов с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением заболевания [28]. По данным ряда работ показано, что в сыворотке крови у некоторых больных БА и обнаружены s-IgG АТ, способные связываться с хронотропными β_2 -адренергическими рецепторами, приводя к нарушению их чувствительности к лигандам и снижению β -адренергической реактивности [29].

Несмотря на то, что наличие низких уровней поликлональных IgG аутоантител (ААТ) к отдельным ТАГ, в частности, цитокератину 18, α -энолазе, а также эозинофильной пероксидазе и рецептору эпидермального фактора роста- β в дальнейшем отмечено как при БА, так и при ХОБЛ [30–32], механизмы, инициирующие иммуногенность бронхиального эпителия и поддерживающие аутореактивность у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, изучены недостаточно. Ранее в лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» разработан метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) для детекции не только IgG-, но и IgE-АТ к ряду ТАГ и определены средние гомеостатические значения данных ААТ у здоровых лиц [33]. По данным сравнительного анализа связи количественного содержания противотканевых IgE-АТ с тяжестью течения атопических заболеваний, таких как атопический дерматит и БА, установлена тенденция к более высокому уровню и частоте выявления IgE-АТ к коллагену III типа, эластину и миозину при тяжелом течении данных заболеваний. Разработанный метод применен для последующего исследования значимости патофизиологического феномена аутореактивности у пациентов с БА, ХОБЛ и АСО.

Целью работы явилось изучение уровней IgE и IgG4-ААТ к ТАГ и цитокинового профиля у пациентов с БА, ХОБЛ и АСО.

Материалы и методы

В одномоментное описательное кросс-секционное многовыборочное исследование включены пациенты ($n = 155$: 50 женщин и 105 мужчин; средний возраст – 49 ± 17 лет), получавших амбулаторное лечение в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова» и Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства с подтвержденными диагнозами в соответствии с критериями GINA и GOLD.

Критерии включения в исследование:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании до начала любых исследований, процедур и изменений в режиме лечения;
- наличие подтвержденных заболеваний (БА, ХОБЛ, АСО);
- отсутствие обострений заболевания на момент включения в исследования;
- отсутствие применения системной антибактериальной терапии в течение предшествующих 3 нед.

Критерии исключения:

- заболевания и состояния, сопровождающиеся декомпенсацией жизненно-важных функций организма;
- обострение заболевания в течение 4 нед. до исследования;
- диагностированная недостаточность α_1 -анти-трипсина;
- терапия моноклональными антителами (АТ);
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- беременность.

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц в возрасте от 21 до 37 лет. Критериями включения в группу контроля явилось отсутствие неврологических и аутоиммунных заболеваний, а также хронических заболеваний в стадии обострения. Все обследованные пациенты из группы контроля были ранжированы по полу, возрасту, параметрам функции внешнего дыхания и индексу массы тела (ИМТ) ($\text{кг} / \text{м}^2$).

Кровь забиралась из локтевой вены в процедурном кабинете с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Сыворотка отделялась центрифугированием и хранилась до использования при температуре $-20^\circ\text{C} \leq 6$ мес. Сбор и обработка индуцированной мокроты выполнялись в соответствии с правилами, представленными в клинических рекомендациях. Предварительная обработка материала позволяла избежать контаминации образцов содержимым верхних дыхательных путей.

В ходе исследования проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, выявлялись наличие дневных и ночных симптомов, ограничения активности, частота обострений заболевания, оценивалась частота применения β_2 -агонистов за последние 7 дней; данные компьютерной томографии органов грудной клетки и спирометрии получены из меди-

цинских карт. ИМТ и весовые категории (нормальная, избыточная масса тела и ожирение) определялись в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения.

Иммунологические методы. В сыворотке крови методом ИФА определялось содержание общего IgE в коммерческом наборе НПО «Иммунотекс» (Ставрополь, Россия). В сыворотке крови и образцах индуцированной мокроты методом ИФА определялся также уровень цитокинов – интерлейкинов (IL)-8, IL-6, IL-4, IL-10, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) при использовании соответствующих коммерческих наборов (ЗАО «Вектор-Бест Европа», Новосибирск, Россия) согласно инструкции по применению. При цитологическом анализе мокроты производилась окраска образцов по методу Романовского–Гимзе и оценивалось количественное содержание основных морфологических элементов – эозинофилов, нейтрофилов и тканевых макрофагов.

Определение IgE-ААТ и IgG4-ААТ к ТАГ проводилось многокомпонентным унифицированным методом количественного ИФА с использованием коммерческих ТАГ эпителиального кератина, коллагена III и VI типов, миозина и эластина (*Sigma*, США), конъюгатов моноклональных анти-IgE или анти-IgG4-антител (ООО «Полигност») и IgE- и IgG4-референс-реагентов (*Dr. Fooke*, Германия) [33].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Выборки полученных данных проверялись на нормальность распределения с применением критерия Колмогорова–Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака

в исследуемых выборках вычислялись средняя арифметическая M и значения среднеквадратического отклонения S . В этом случае для проверки гипотезы о равенстве генеральных средних в 2 сравниваемых группах использовался t -критерий Стьюдента.

Для оценки показателей выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводилось вычисление медианы (Me) и интерквартильного размаха (25; 75 %), достоверность различий средних значений оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U -тест). Исследование взаимосвязи количественных признаков оценивалось посредством корреляционного анализа с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), достоверность межгрупповых различий по частоте обнаружения признака оценивалась по критерию согласия Пирсона (χ^2).

Результаты

Сформированные методом свободной выборки группы исследования и сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. У больных отмечены аллергический ($n = 64$) и неаллергический ($n = 38$) фенотипы БА. Из 42 пациентов с АСО выявлена персистирующая форма БА ($n = 24$), ХОБЛ диагностирована через $13,3 \pm 2,03$ года после дебюта БА (БА + ХОБЛ); у пациентов с предшествующей ХОБЛ II–III стадии (GOLD) ($n = 18$) через $4,50 \pm 2,56$ года диагностирована БА, установленная в соответствии с подтвержденной функциональными исследованиями бронхиальной гиперчувствительностью и / или наличием обратимой бронхиальной обструкции в со-

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика пациентов основных групп
Table 1
Clinical and functional characteristics of the main patient groups

Показатель	Контрольная группа	Течение БА			АСО		ХОБЛ
		легкое	среднетяжелое	тяжелое	БА + ХОБЛ	ХОБЛ + БА	
Число пациентов, n	30	28	41	33	24	18	11
Мужчины, %	69,7	72,8	52	70,8	83	70	88
Возраст, годы	41,9 (25; 43)	43,9 (35; 46,3)	48,3 (43; 41,2)	45,1 (43; 49)	57,4 (52; 59)	62 (58,5; 59)	62 (58,5; 67)
Общий IgE, МЕ / мл	55 (43; 115)	335 (90; 560)	247 (52; 560)	518 (110; 520)	165 (14; 460)	46 (16; 457)	108 (18; 330)
Статус курения:							
• продолжают курить, %	36	63	31	78	62,5	77	82
• никогда не курили, n	19	10	28	7	9	4	2
• бывшие курильщики, n	11	18	13	26	15	14	9
ОФВ ₁ , %	112,6 \pm 20,6	107,9 \pm 23,3	74,9 \pm 7,6	54,9 \pm 19,3*	35,6 \pm 21,3*	39,2 \pm 11,6*	41,9 \pm 17,2*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	81,7 \pm 5,1	87,4 \pm 6,2	85,9 \pm 9,1	59,4 \pm 8,2*	39,1 \pm 6,8*	36,1 \pm 7,1*	49,1 \pm 7,4*
ИМТ, кг / м ²	26,1 (20,8; 27)	28,2 (21; 29,9)	27,2 (28; 33,4)	31,1 (27; 34)*	29,9 (24,5; 33,5)*	29,7 (25,7; 33,8)*	25,0 \pm 4,3
Масса тела, n :							
• нормальная	14	9	14	8	7	5	4
• избыточная	10	11	18	15	5	6	4
Ожирение I–II степени, n	6	8	9	10	12	7	3

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ig – иммуноглобулин; ААТ – аутоантитела; АСО (*Asthma-COPD Overlap*) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; * – различия достоверны при $p < 0,005$.

Note: *, differences are significant at $p < 0.005$.

ответствии с постбронходилатационной пробой, оцененной по показателю прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) или форсированной жизненной емкости легких ≥ 200 мл (12 %_{долж.}). Следует отметить увеличение доли пациентов, относящихся к категории бывших курильщиков, в выборках больных БА тяжелого течения, ХОБЛ и их сочетанием (78–82 %) в сравнении с группой БА легкого течения, в которой число курящих в анамнезе пациентов не превышало 63 % (табл. 1).

При анализе показателей уровня общего IgE в сыворотке крови отмечено его повышенное содержание у пациентов с БА всех групп, максимально возрастающее при тяжелом течении заболевания (518 (904; 560) МЕ / мл; $p = 0,03$), а также среди пациентов с АСО, у которых диагноз БА предшествовал манифестации симптомов ХОБЛ (БА + ХОБЛ) – 165 (14; 460) МЕ / мл. Важно отметить, что в данной подгруппе повышенное содержание уровня общего IgE находилось в прямой корреляции со стажем заболевания ($R = +0,96$; $p = 0,02$). При этом обращает на себя внимание более низкий уровень общего IgE у пациентов с ХОБЛ (108 (16; 330) МЕ / мл), особенно у лиц с повышенной массой тела. Так, при нормальной массе тела содержание общего IgE составило 472 (90; 560) МЕ / л, а при избыточной массе тела и ожирении – 128 (44; 350) МЕ / л ($p < 0,005$), что согласуется с доминированием не-IgE-опосредованного типа воспаления, формирующего отдельный патофизиологический эндотип БА при ожирении, и по-видимому, в равной степени может быть отнесено и к группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (АСО), среди которых параметры массы тела находились в обратной ассоциации с уровнем общего IgE.

При исследовании мокроты не выявлено статистически достоверных различий общего количества лейкоцитов между пациентами исследуемых групп, а также процентного содержания нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, что находится в соответствии с результатами широкомасштабного популяционного исследования ECLIPSE [34], по дан-

ных которых также не подтвердились более ранние предположения о преимущественном преобладании эозинофилии мокроты при сочетании БА и ХОБЛ.

При АСО в сравнении с БА отмечено увеличение количественного содержания альвеолярных макрофагов (68, 70 и 40 % соответственно), которые, как известно, являются источниками ростовых факторов, цитокинов и металлопротеиназ, активно вовлеченных в каскады процессов легочного фиброза. Вместе с тем частота обострений основного заболевания у пациентов с ХОБЛ и АСО находилась в прямой ассоциативной связи со степенью нейтрофилии мокроты ($p = 0,008$; $R = 0,42$).

Результаты цитоморфологического анализа и параметры цитокинов мокроты у пациентов с ХОБЛ соответствовали провоспалительному профилю с преобладанием макрофагальных клеточных элементов, увеличением содержания IL-6, IL-8, TNF- α и одновременным дефицитом регуляторного IL-10. Принимая во внимание значимую иммуносупрессорную роль IL-10, который продуцируется различными популяциями регуляторных Т- и В-лимфоцитов и является одним из ключевых гуморальных факторов контроля толерантности и формирования аутоагрессии, следует особо подчеркнуть достоверное снижение IL-10, которое наблюдалось у пациентов всех исследуемых групп в сравнении со здоровым контролем (5 (0; 31) нг / мл). Количественное содержание IL-10 у пациентов с БА было наиболее приближено к нормативным показателям, составив 1,2 (0; 1,2) нг / мл, снижено при АСО (0,5 (0; 0,3) нг / мл) и не определялось при ХОБЛ (0 нг / мл). При этом количественное содержание альвеолярных макрофагов, как и следовало ожидать, было увеличено при ХОБЛ в сравнении с БА и АСО, а также сопровождалось достоверно более высокой спонтанной индукцией IL-8 (3 585 (6 / 12 500) пг / мл) ключевого цитокина МНК, индуцирующего реакции нейтрофильного воспаления ($p = 0,006$).

Также у пациентов, включенных в исследование, определялись уровни IgE- и IgG4-ААТ к ТАГ. По-

Таблица 2
Содержание и частота выявления IgE-аутоантител в сыворотке крови у пациентов; МЕ / мл МЕ (25; 75 %)

Table 2
Content and frequency of detection of IgE autoantibodies in blood serum in patients; IU (25; 75%) IU / ml

Частота выявления антигена, %	Контрольная группа	Течение БА			АСО		ХОБЛ
		легкое IgE-ААТ	среднетяжелое IgE-ААТ	тяжелое IgE-ААТ	БА + ХОБЛ IgE-ААТ	ХОБЛ + БА IgE-ААТ	IgE-ААТ
Кератин	1,25 (1,2; 1,44)	1,6 (0,01; 1,54)	1,8 (0,2; 2,1)	1,5 (0,37; 1,8)	4,4 (2,84; 4,8)*	2,4 (2,4; 4,45) *	7,6 (2,1; 6,3)*
• частота выявления		38	45	59	67	34	25
Коллаген-6	1,25 (1,2; 1,4)	1,81 (0,01; 1,7)	2,4 (1,1; 2,5)	1,42 (0,1; 1,5)	2,16 (1,6; 3,1)*	1,8 (1,6; 1,92)	2,5 (1,4; 3,7)
• частота выявления		20	40	70	70	78	50
Эластин	1,2 (0,4; 1,3)	1,47 (0,08; 1,5)	1,63 (0,97; 1,8)	1,57 (0,15; 1,8)	1,81 (1,7; 1,9)	1,4 (1,4; 1,52)	2,1 (2; 2,7)
• частота выявления		20	35	75	55	50	50
Коллаген-3	1,2 (1,2; 1,2)	1,44 (0,07; 1,4)	1,77 (0,3; 1,9)	1,43 (0,06; 1,9)	2,5 (1,88; 4)*	1,72 (1,4; 1,64)	–
• частота выявления		38	33	70	75	30	–
Миозин	1,6 (1,36; 1,96)	1,66 (0,46; 1,4)	2,3 (1,1; 2,6)	3,92 (0,7; 3,9)	3,6 (1,84 2,9)*	3,1 (1,6; 3,2)*	4,6 (2,2 10)*
• частота выявления		35	75	70	80	37,5	50

Примечание: БА – бронхиальная астма; АСО (Asthma-COPD Overlap) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ig – иммуноглобулин; ААТ – аутоантитела; * – различия достоверны при $p < 0,005$.
Note: *, the differences are significant at $p < 0,005$.

лученные данные, отражающие количественное содержание и частоту выявления IgE-ААТ, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, содержание IgE-ААТ ко всем ТАГ при БА существенно не отличалось от таковых в сравнении со здоровыми пациентами, за исключением показателей IgE-ААТ к ТАГ миозина, возрастающих при тяжелом течении заболевания. Обращает на себя внимание выраженность IgE-ответа к фибриллярному гладкомышечному белку бронхиального дерева – миозину, которая возрастала при изменении клинического фенотипа БА и присоединении симптомов ХОБЛ, что может отражать нарушения архитектоники эластического каркаса воздухоносных путей. Так, у пациентов при формировании фенотипа АСО содержание IgE-ААТ к миозину было более высоким (3,6 (1,84 2,9) МЕ / мл) и при ХОБЛ составило максимальные значения (4,6 (2,2 10) МЕ / мл).

По данным корреляционного анализа выявлено наличие прямых достоверных ассоциаций между количественным уровнем общего IgE и содержанием IgE-ААТ к кератину ($r = +0,4$), коллагену III типа ($r = +0,3$), эластину ($r = +0,43$) и миозину ($r = +0,39$) у всех обследованных. Важно отметить, что повышенный уровень IgE ААТ к ТАГ кератина был ассоциирован с фенотипом БА в сочетании с ожирением, при этом количественное содержание IgE-ААТ к кератину в сыворотке крови находилось в прямой корреляции с показателем ИМТ у больных БА ($r = +0,58$; $p < 0,005$).

Интересно, что при детекции IgG4-ААТ у 50–83 % пациентов с БА в сыворотке крови обнаружено увеличение количественного содержания IgG4-ААТ ко всем исследуемым ТАГ (табл. 3).

Следует отметить, что частота встречаемости и концентрация IgG4-ААТ к различным ТАГ по мере изменения степени тяжести и фенотипа заболевания отмечены некоторые особенности. Так, у пациентов с наиболее тяжелыми формами заболевания (ХОБЛ и АСО) уровень этих АТ достоверно

снижался. При этом увеличение степени обструктивных изменений сопровождалось значимым снижением уровней IgG4-ААТ к коллагенам VI и III типов и эластину до полного исчезновения последних. Выявлены достоверные отрицательные корреляции между IgE- и IgG4-ААТ к коллагену VI ($r = -0,5$), III ($r = -0,38$) типов, эластину ($r = -0,55$) и миозину ($r = -0,61$) у больных БА и сочетанным состоянием АСО. Вместе с тем содержание IgG4-ААТ находилось в прямой корреляции с сывороточным уровнем регуляторного цитокина – IL-10 ($r = +0,7$).

У 57 пациентов с БА, ХОБЛ и сочетанной патологией в образцах индуцированной мокроты определялось содержание цитокинов в зависимости от наличия IgG4-ААТ в сыворотке крови (табл. 4).

В табл. 4 продемонстрировано, что у пациентов с БА и высоким содержанием IgG4-ААТ в образцах мокроты выявлен повышенный уровень цитокинов TGF- β_1 (8,9 (6,7 / 21) пг / мл) и IL-4 (240 (115 / 580) пг / мл) в сравнении с таковыми у пациентов, негативных по IgG4-ААТ (5 (0 / 10) и 110 (50 / 165) пг / мл соответственно). Известно, что TGF- β_1 , являясь цитокином системного действия, синтезируется в эпителиальных клетках, активирует фибробласты к продукции различных типов коллагена и фибронектина и играет значимую роль на ранних стадиях тканевой репарации и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [35]. Полученные данные, свидетельствующие о повышении содержания TGF- β_1 в мокроте у пациентов с БА, которое ассоциировано с присутствием ААТ класса IgG4, возможно, могут свидетельствовать об активации регуляторных механизмов и большей эффективности репаративных процессов *in situ* при БА, в отличие от ХОБЛ и АСО.

У 32 (65 %) пациентов в группе АСО и ХОБЛ II–III степени тяжести отмечены более выраженные показатели IgE-аутореактивности с преобладанием IgE-ААТ к коллагену III типа и миозину ($p = 0,006$) на фоне сниженных IgG4-ААТ к указанным ТАГ (табл. 5).

Таблица 3
Содержание и частота выявления IgG4-аутоантител в сыворотке крови у пациентов; нг / мл
Table 3
Content and frequency of detection of IgG4 autoantibodies in the blood serum; ng/ml

Частота выявления антигена, %	Контрольная группа	Течение БА			АСО		ХОБЛ
		легкое	среднтяжелое	тяжелое	БА + ХОБЛ	ХОБЛ + БА	
Кератин	3 150 (2 725; 4 070)	4 780 (3 540; 6 420)*	4 380 (2 840; 6 260)	4 150 (2 090; 5 650)	1 486 (400; 2 100)*	2 030 (500; 2 450)	–
• частота выявления		61	54	60	24*	11	–
Коллаген-6	3 040 (2 000; 4 100)	5 087 (2 640; 5 770)*	3 840 (2 940; 5 940)	3 200 (2 540; 4 500)	1 450 (250; 1 900)*	1 780 (1 150; 1 679)	1 800 (1 170; 1 950)
• частота выявления		50	52	43	15,3*	11	11
Эластин	3 020 (2 000; 3 960)	4 420 (2 260; 6 240)*	4 380 (2 980; 7 320)	3 820 (2 720; 5 980)	680*	–	–
• частота выявления		66	50	50	4*	–	–
Коллаген-3	2 540 (2 360; 4 100)	3 620 (2 420; 5 310)*	3 620 (2 420; 5 130)	3 720 (2 960; 7 140)	–	–	–
• частота выявления		68	60	54	–	–	–
Миозин	2 700 (2 460; 4 460)	4 708 (2 900; 6 020)*	4 708 (2 900; 6 020)	3 750 (2 960; 5 100)	2 400 (1 200; 2 800)	1 275	1 500 (1 200; 1 550)
• частота выявления		83	60	58	20	22	11

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ig – иммуноглобулин; ААТ – аутоантитела; АСО (Asthma-COPD Overlap) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; * – различия достоверны при $p < 0,005$.

Note: *, the differences are significant at $p < 0.005$.

Таблица 4

Содержание цитокинов в образцах индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой и при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; нг / мл (Ме (25; 75 %))

Table 4

Cytokine levels in the samples of induced sputum from patients with bronchial asthma and with Asthma-COPD Overlap; ng/ml (Me (25; 75%))

Цитокины	БА (n = 15)		ACO (n = 42)	
	IgG4-AAT ⁺	IgG4-AAT ⁻	IgG4-AAT ⁺	IgG4-AAT ⁻
	n = 9	n = 6	n = 10	n = 32
IL-10	57 (0; 72)	69 (14; 90)	46 (5; 76)	50 (5; 87)
IL-8	1 120 (500; 1900)	1 650 (480; 1000)	1 300 (673; 1580)	950 (560; 1350)
TGF-β1	8,9* (6,7; 21)	5* (0; 10)	2,5 (1; 10)	3 (0; 8)
IL-4	240* (115; 580)	110* (50; 165)	60 (15; 97)	87 (028; 107)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ACO (Asthma-COPD Overlap) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких; Ig – иммуноглобулин; AAT – аутоантитела; IL – интерлейкин; TGF (Transforming growth factor) – трансформирующий ростовой фактор; * – различия достоверны при $p < 0,005$.
Note: *, the differences are significant at $p < 0,005$.

При сравнении показателей спирометрии установлена значимая обратная корреляция между повышенным содержанием IgE-AAT к ТАГ коллагена III типа и скоростными параметрами легочной вентиляции ($R = -0,79$; $p = 0,01$), такими как снижение ОФВ₁. Это позволяет рассматривать выявление данных IgE-AAT как показатель прогрессирующего течения БА в сочетании с ХОБЛ (см. рисунок).

Обсуждение

Данные как эпидемиологических исследований, так и экспериментальных работ, выполненных с использованием моделей *in vivo* и *in vitro*, свидетельствуют о возможном участии аутоиммунного компонента в патогенезе БА. В литературе обнаружены сообщения о наличии IgG-AAT к различным тканевым белкам, таким как α-катенин, рецептор эпителиального фактора роста, рецептор активина А 1-го типа, описанные в качестве иммуногенных ТАГ у лиц с тяжелой формой БА [29–32].

При высокой распространенности БА, ХОБЛ и АСО, сопровождающейся нарастанием тяжести течения, трудностях дифференциальной диагностики и лечения требуется расширение диагностических возможностей и поиск средств мониторинга эффективности терапии данных заболеваний.

Согласно полученным данным, можно сделать предварительные выводы об участии аутореактивно-

сти в формировании сочетания БА и ХОБЛ, патологического состояния, основу патогенеза которого составляют хроническое воспаление бронхиального дерева и дефект гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса.

Присоединение к БА симптомов ХОБЛ ассоциировано с достоверно более высоким содержанием IgE-AAT к ТАГ эпителиального кератина, миозина и коллагена III и VI типов, что сопровождалось высокой частотой выявления данных АТ при тяжелых формах заболевания (50–80 %). Показатели IgE-AAT к кератину и миозину были увеличены у пациентов в группе ХОБЛ + БА и достигали наивысших значений у пациентов с ХОБЛ II–III стадии.

По-видимому, IgE-AAT к миозину и кератину можно рассматривать в качестве биомаркеров, отражающих изменение архитектоники бронхолегочного дерева и связанных с развитием прогрессирующих стойких обструктивных изменений дыхательных путей.

Динамика содержания IgE-AAT к данным ТАГ может отражать характер изменения спектра протеинов, экспрессируемых в бронхиальном дереве на фоне тканевого ремоделирования, и являться одним из предикторов прогрессии воспалительного процесса и формирования более тяжелой клинической формы заболевания – сочетания БА и ХОБЛ. Выявленные закономерности напрямую отражают вовлеченность IgE-опосредованного аутоиммунитет-

Таблица 5

Содержание IgE- и IgG4-аутоантител у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, осложненном легочной эмфиземой

Table 5

The levels of IgE- and IgG4-autoantibodies in patients with overlap bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease complicated by pulmonary emphysema

Антиген	IgE-AAT, МЕ / мл			IgG4-AAT, нг / мл		
	эмфизема ⁺	<i>p</i>	эмфизема ⁻	эмфизема ⁺	<i>p</i>	эмфизема ⁻
Кератин	1,30 ± 0,08	0,09	1,7 ± 0,2	837 (600; 1 352)	0,2	1 200 (580; 1 500)
Коллаген III типа	6,20 ± 0,33*	0,03*	2,17 ± 0,10*	880* (275; 1 560)	0,02*	2 100* (467; 3 675)
Миозин	4,28 ± 0,20*	0,01*	2,10 ± 0,03*	990* (610; 1 900)	0,01*	1 600* (880; 2 960)

Примечание: Ig – иммуноглобулин; AAT – аутоантитела; * – различия достоверны при $p < 0,005$.
Note: *, the differences are significant at $p < 0,005$.

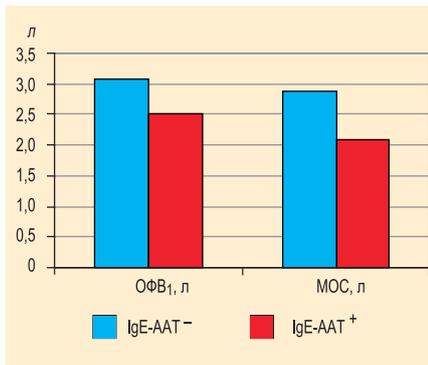


Figure. Changes in the respiratory function (forced expiratory volume in 1 second and the minute volume of resistance, L) in patients with a combination of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, depending on the level of IgE-antibodies to tissue antigens of type III collagen ($M \pm m$)

Рисунок. Изменения параметров функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25–75 % форсированной жизненной емкости легких, л) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в зависимости от уровня IgE-аутоантител к тканевым антигенам коллагена III типа ($M \pm m$)

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС – минутный объем сопротивления.

та в патоморфологические процессы тканевого воспаления, ремоделирования и изменения архитектуры межклеточного матрикса в патогенезе данных форм хронических обструктивных заболеваний органов дыхания. При этом обнаруженный IgE-опосредованный иммунный ответ к ТАГ кератина при ХОБЛ может быть обусловлен особенностями данного ТАГ и согласуется с концепцией патогенеза ХОБЛ как системного воспалительного заболевания с аутоиммунными реакциями, имеющими направленность на более широкий спектр тканеспецифических ТАГ.

Полученные данные о выраженной IgG4 аутореактивности у больных с легким течением БА позволили предположить, что уровень АТ данного субкласса может изменяться на фоне терапии, в частности, при применении ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Действительно, количественное содержание IgG4-ААТ увеличивалось на фоне базисной терапии иГКС и достоверно превышало показатели IgG4-ААТ к эластину (7 090 (7 022; 2 260) нг / мл), миозину (7 280 (5 000; 1 396) нг / мл) и коллагену III (9 180 (4 540; 1 602) нг / мл) и VI (4 860 (3 720; 7 000) нг / мл) типов в образцах сыворотки крови у пациентов ($n = 21$), получавших комбинации иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов в средних и высоких дозах, в сравнении с больными ($n = 18$), не принимавшими иГКС. В данной группе количественное содержание IgG4-ААТ к исследуемым ТАГ составило 6 100 (2 840; 4 320), 4 520 (1 020; 4 920), 3 420 (2 500; 4 180) и 2 940 (2 640; 4 480) нг / мл соответственно. Содержание исследуемых IgE-ААТ к ТАГ отличалось обратной тенденцией и снижалось у больных, получающих иГКС.

Следует упомянуть, что один из механизмов терапевтического эффекта иГКС связывают не только с противовоспалительным действием, но и с их способностью влиять на функциональную активность IL-10-продуцирующих Treg-1 лимфоцитов [28], свидетельством этому является усиление экспрессии Foxp3⁺ и содержания IL-10 у больных БА под дей-

ствием иГКС. В то же время известно, что цитокины IL-10 и TGF- β , продуцируемые Treg-клетками, индуцируют синтез АТ преимущественно IgG4-изотипов.

Полученные результаты, отражающие закономерности в изменении содержания IgE-, IgG4-ААТ к коллагену III типа и миозину в сыворотке крови у пациентов с АСО и ХОБЛ II–III степени тяжести, могут дополнять данные работ [36, 37] по изучению IgE-ААТ у больных ХОБЛ. Так, IgG-ААТ к эластину, обнаруженные в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, ассоциированы с фиброзными изменениями и формированием легочной эмфиземы при ХОБЛ [38]. Однако впервые обнаружено, что и ХОБЛ, и варианты его сочетания с БА сопровождаются повышением IgE-ААТ к ТАГ эпителиального кератина и компонентам эластического каркаса паренхимы – коллагену III типа и эластину.

IgE-ААТ к ТАГ, детектируемые в сыворотке крови, могут служить специфическим иммунологическим маркером выраженности процессов ремоделирования в бронхиальной стенке, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания, таких как БА, ХОБЛ и АСО, формируется аутореактивность к структурным элементам бронхиальной стенки, которые приобретают иммуногенность при хроническом течении воспалительного процесса. При этом содержание IgE- и IgG4-ААТ отражает тяжесть течения данных заболеваний и ассоциировано со степенью выраженности локальных патоморфологических изменений. Формирование пула IgE-АТ, специфичных к структурным компонентам органа-мишени, в связи с этим представляется механизмом не только потенцирования воспалительного процесса в стенке бронхиального дерева, но и важным индикатором состояния иммунорегуляторных механизмов у пациентов с хронической обструктивной патологией органов дыхания.

Крайне важными для оптимизации стратегии ведения пациентов данной категории являются доступные в практическом применении биомаркеры раннего формирования АСО и точные критерии, которые позволили бы своевременно прогнозировать модификацию течения БА и ХОБЛ. Определение ААТ, содержание которых ассоциировано с выраженностью морфологических изменений дыхательных путей и деструкций альвеолярного каркаса, может явиться одним из таких параметров. Разработанный метод оценки уровня ААТ к ТАГ может быть предложен в качестве одного из прогностических маркеров в ранней диагностике неблагоприятного течения БА, особенно при ее сочетании с ХОБЛ и может иметь перспективы при принятии индивидуализированных решений о фармакотерапии и оптимизации тактики ведения пациентов.

Литература

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
4. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
5. Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 125 (3): 600–608.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 331–346.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2018. Available at: <http://goldcopd.org/>
8. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med*. 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
10. Agache I., Strasser D.S., Pierlot G.M. et al. Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018; 141 (1): 442–445. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.027.
11. Hollander Z., DeMarco M.L., Sadatsafavi M. et al. Biomarker development in COPD: moving from *p* values to products to impact patient care. *Chest*. 2017; 151 (2): 455–467. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.012.
12. Celli B.R., Locantore N., Tal-Singer R. et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur. Respir. J*. 2018; 51 (2): 1702146. DOI: 10.1183/13993003.02146-2017.
13. Suzuki M., Makita H., Konno S. et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 194 (11): 1358–1365. DOI: 10.1164/rccm.201602-0353OC.
14. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M.A. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J*. 2016; 47 (5): 1374–1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
15. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med*. 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
16. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
17. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
18. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; (1): 13–19.
19. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on Global Strategy for Asthma Management and Prevention and Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA_GOLD_ACOS_2014-wms.pdf
20. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2013; 6 (2): 197–219. DOI: 10.1586/ecp.13.2.
21. Sin D.D., Miravittles M., Mannino D.M. et al. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur. Respir. J*. 2016; 48 (3): 664–673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
22. Generoso A., Oppenheimer J. Asthma/obstructive pulmonary disease overlap: update on definition, biomarkers, and therapeutics. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 20 (1): 43–47. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000596.
23. Inoue H., Nagase T., Morita S. et al. Prevalence and characteristics of asthma–COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 1803–1810. DOI: 10.2147/COPD.S133859.
24. Cosio B.G., Soriano J.B., López-Campos J.L. et al. Defining the asthma–COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest*. 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.
25. Putcha N., Wise R.A. Asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: nothing new under the sun. *Immunol. Allergy Clin. North. Am*. 2016; 36 (3): 515–528. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.003.
26. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res*. 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
27. Benacerraf B. The antigen city of altered autologous proteins a mechanism of autoimmune reactions. *Ann. N. J. Acad. Sci*. 1965; 124: 126.
28. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А., ред. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. СПб: Нордмед-Издаг; 2011.
29. Mukherjee M., Nair P. Autoimmune responses in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2018; 10 (5): 428–447. DOI: 10.4168/aair.2018.10.5.428.
30. Nahm D.H., Lee Y.E., Yim E.J. et al. Identification of cytok-eratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (11): 1536–1539. DOI: 10.1164/rccm.200201-0090C.
31. Brandsma C.A., Kerstjens H.A., Geerlings M. et al. The search for autoantibodies against elastin, collagen and decorin in COPD. *Eur. Respir. J*. 2011; 37 (5): 1289–1292. DOI: 10.1183/09031936.00116710.

32. Kariyawasam H.H., Semitekolou M., Robinson D.S., Xanthou G. Activin-A: a novel critical regulator of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2011; 41 (11): 1505–1514. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03784.x.
33. Гервазијева В.Б., Самойликов П.В., Сверановская В.В. IgE-аутоантитела у больных атопическим дерматитом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; (1): 19–22.
34. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 636–646. DOI: 10.1183/09031936.00195212.
35. Ierodiakonou D., Postma D.S., Koppelman G.H. et al. TGF- β 1 polymorphisms and asthma severity, airway inflammation, and remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 582–585. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.013.
36. Karagiannidis C., Akdis M., Holopainen P. et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (6): 1425–1433. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.014.
37. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55 (1–3): 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
38. Low T.B., Greene C.M., O'Neill S.J., McElvanev G.M. Quantification and evaluation of the role of antielastin autoantibodies in the emphysematous lung. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 826160. DOI: 10.1155/2011/826160.
- adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
10. Agache I., Strasser D.S., Pierlot G.M. et al. Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 442–445. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.027.
11. Hollander Z., DeMarco M.L., Sadatsafavi M. et al. Biomarker development in COPD: moving from p values to products to impact patient care. *Chest*. 2017; 151 (2): 455–467. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.012.
12. Celli B.R., Locantore N., Tal-Singer R. et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (2): 1702146. DOI: 10.1183/13993003.02146-2017.
13. Suzuki M., Makita H., Konno S. et al. Asthma-like features and clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. An analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (11): 1358–1365. DOI: 10.1164/rccm.201602-0353OC.
14. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M.A. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1374–1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
15. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
16. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
17. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.
18. [Chronic obstructive pulmonary disease associated with asthma. Consensus document of Spanish Society of Pulmonologists and Thoracic Surgeons (SEPAR)]. *Pulmonologiya*. 2013; (1): 13–19 (in Russian).
19. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). Based on Global Strategy for Asthma Management and Prevention and Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA_GOLD_ACOS_2014-wms.pdf
20. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (2): 197–219. DOI: 10.1586/ecp.13.2.
21. Sin D.D., Miravittles M., Mannino D.M. et al. What is asthma–COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (3): 664–673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
22. Generoso A., Oppenheimer J. Asthma/obstructive pulmonary disease overlap: update on definition, biomarkers, and therapeutics. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 20 (1): 43–47. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000596.
23. Inoue H., Nagase T., Morita S. et al. Prevalence and characteristics of asthma–COPD overlap syndrome identified

Поступила 27.02.20

References

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (3): 600–608.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (5): 331–346 (in Russian).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2018. Available at: <http://goldcopd.org/>
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-

- by a stepwise approach. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 1803–1810. DOI: 10.2147/COPD.S133859.
24. Cosio B.G., Soriano J.B., López-Campos J.L. et al. Defining the asthma–COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest.* 2016; 149 (1): 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.
 25. Putcha N., Wise R.A. Asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: nothing new under the sun. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 2016; 36 (3): 515–528. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.003.
 26. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 122. DOI: 10.1186/1465-9921-11-122.
 27. Benacerraf B. The antigen city of altered autologous proteins a mechanism of autoimmune reactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965; 124: 126.
 28. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A., eds. [The many-sided bronchial asthma: diagnosis, treatment and prevention]. St. Petersburg: Nordmed-Izdat; 2011 (in Russian).
 29. Mukherjee M., Nair P. Autoimmune responses in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10 (5): 428–447. DOI: 10.4168/aair.2018.10.5.428.
 30. Nahm D.H., Lee Y.E., Yim E.J. et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (11): 1536–1539. DOI: 10.1164/rccm.200201-0090C.
 31. Brandsma C.A., Kerstjens H.A., Geerlings M. et al. The search for autoantibodies against elastin, collagen and decorin in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1289–1292. DOI: 10.1183/09031936.00116710.
 32. Kariyawasam H.H., Semitekolou M., Robinson D.S., Xanthou G. Activin-A: a novel critical regulator of allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2011; 41 (11): 1505–1514. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03784.x.
 33. Gervazieva V.B., Samoylikov P.V., Sveranovskaya V.V. [IgE-autoantibodies in patients with atopic dermatitis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2009; (1): 19–22 (in Russian).
 34. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 636–646. DOI: 10.1183/09031936.00195212.
 35. Ierodiakonou D., Postma D.S., Koppelman G.H. et al. TGF- β 1 polymorphisms and asthma severity, airway inflammation, and remodeling. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 582–585. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.013.
 36. Karagiannidis C., Akdis M., Holopainen P. et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (6): 1425–1433. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.014.
 37. Packard T.A., Li Q.Z., Cosgrove G.P. et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype. *Immunol. Res.* 2013; 55 (1–3): 48–57. DOI: 10.1007/s12026-012-8347-x.
 38. Low T.B., Greene C.M., O'Neill S.J., McElvanev G.M. Quantification and evaluation of the role of antielastin autoantibodies in the emphysematous lung. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 826160. DOI: 10.1155/2011/826160.

Received: February 27, 2020

Информация об авторах / Author information

Конищева Анна Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru

Anna Yu. Konishcheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Allergy Diagnosis Department, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-86-51; e-mail ankon81@list.ru

Гервазиева Валентина Борисовна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией аллергодиагностики, заведующая отделом аллергологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-20-26; e-mail: vbger@mail.ru

Valentina B. Gervazieva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Allergy Diagnosis Department, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-20-26; e-mail: vbger@mail.ru

Осипова Галина Леонидовна, – д. м. н., профессор, заведующая отделением клинических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

Galina L. Osipova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: osipovagl@mail.ru

Оспельникова Татьяна Петровна – к. м. н., заведующая лабораторией интерферонов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-35-81; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Tat'yana P. Ospel'nikova, Candidate of Medicine, Head of the laboratory of interferons I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-35-81; e-mail: ospelnikovat@mail.ru