

# АСОС – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика АСОС

Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, К.В.Негруца, В.Г.Тимчик, В.И.Голубева, В.А.Александрин, Т.С.Разумовская, Ю.Д.Рабик, К.Н.Крякунов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Информация об авторах

**Федосеев Глеб Борисович** – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 272-32-60; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Трофимов Василий Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

**Негруца Катрина Владимировна** – аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 235-92-72; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Тимчик Виктория Геннадьевна** – к. м. н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2 Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 318-87-77; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Голубева Вера Игоревна** – биолог лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 983-43-11; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Александрин Виктор Альбертович** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 986-43-11; e-mail: victoralexandrin@list.ru

**Разумовская Татьяна Сергеевна** – ведущий инженер отделения функциональной диагностики № 2 Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-29; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Рабик Юлия Дмитриевна** – врач функциональной диагностики, заведующая отделением функциональной диагностики № 2 Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 739-22-24; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Крякунов Константин Николаевич** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

## Резюме

На данный момент изучение синдрома перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – *asthma-COPD overlap syndrome* (АСОС) находится на начальном этапе, при этом исследования в области этиологии, фенотипов и персонализированной терапии данного заболевания отсутствуют. Актуальность данной работы обусловлена не только недостаточной изученностью данного патологического состояния, но и все более очевидными серьезностью, распространенностью и недостаточной курябельностью АСОС. Целью исследования явилось определение особенностей воспаления и возможности этиологической диагностики больных АСОС. **Материалы и методы.** В рамках исследования ( $n = 175$ ) у лиц с БА ( $n = 78$ ), ХОБЛ ( $n = 38$ ), АСОС ( $n = 39$ ) и практически здоровых ( $n = 20$ ) проводилось общее клиническое и лабораторное обследование, определялись уровни  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ), иммуноглобулинов (Ig)-G и IgE к 4 бактериальным антигенам (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria perflava* и *Staphylococcus aureus*), а также показатели функции внешнего дыхания (ФВД). **Результаты.** Определены особенности не только клинического течения АСОС по сравнению с таковым при БА, ХОБЛ и у здоровых лиц, но и воспаления у больных БА, АСОС и ХОБЛ с учетом корреляционных связей между маркером воспаления ААТ и показателями ФВД. Для этиологической диагностики у больных АСОС оценены возможности использования титров специализированных IgG и IgE к бактериальным антигенам. **Заключение.** Наличие у больных АСОС достоверной отрицательной связи ААТ с показателями ФВД и высоких уровней IgG к бактериальным антигенам и отсутствие этих связей у больных БА и ХОБЛ позволяет считать АСОС самостоятельной, отличной от БА и ХОБЛ, связанной с микробным воспалением и маркируемой ААТ нозологической формой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), АСОС (*asthma-COPD overlap syndrome* – синдром перекреста БА и ХОБЛ),  $\alpha_1$ -антитрипсин, функциональный легочный тест, воспаление.

Для цитирования: Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С., Рабик Ю.Д., Крякунов К.Н. АСОС – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика АСОС. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 519–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529

## Is АСОС an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of АСОС

Gleb B. Fedoseev, Vasily I. Trofimov, Katrina V. Negrutsa, Viktoriya G. Timchik, Vera I. Golubeva, Viktor A. Aleksandrin, Tat'yana S. Razumovskaya, Yuliya D. Rabik, Konstantin N. Kryakunov

Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

#### Author information

**Gleb B. Fedoseev** – Associate Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor of Chair of Hospital Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (911) 272-32-60; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Vasily I. Trofimov** – Doctor of Medicine, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

**Katrina V. Negrutsa** – Head of Chair of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 235-92-72; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Viktoriya G. Timchik** – Candidate of Medicine, Functional Diagnostics Physician, Functional Diagnostics Department No.2, Scientific Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 318-87-77; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Vera I. Golubeva** – Biologist, Clinical Immunology and Molecular Diagnostics Laboratory, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 983-43-11; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Viktor A. Aleksandrin** – Candidate of Medicine, Associate Professor of Chair of Hospital Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 986-43-11; e-mail: victoralexandrin@list.ru

**Tatyana S. Razumovskaya** – Lead Engineer, Functional Diagnostics Department No.2, Scientific Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 338-78-29; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Yuliya D. Rabik** – Functional Diagnostics Physician, Functional Diagnostics Department No.2 Officer, Scientific Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (981) 739-22-24; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

**Konstantin N. Kryakunov** – Candidate of Medicine, Associate Professor of Chair of Hospital Therapy named after Academician M.V. Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

#### Abstract

**The aim** of this study was to analyze inflammation features and possible causes of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). **Methods.** Clinical examination was performed for all patients included in the study. Blood levels of alpha-1-antitrypsin (AAT), immunoglobulin (Ig) G and E antibodies against four bacterial antigens (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria perflava*, and *Staphylococcus aureus*), and lung function were measured in all the patients. **Results.** The study involved 175 patients including 78 patients with bronchial asthma, 39 patients with ACOS, 38 patients with COPD, and 20 healthy individuals. AAT blood level was reversely related to lung function and to increased IgG-antibody levels against bacterial antigens. **Conclusion.** Due to this fact, the authors suppose that the ACOS should be considered as an independent nosology distinct from asthma and COPD, and related to microbial inflammation and AAT level.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, ACOS,  $\alpha_1$ -antitrypsin (AAT), pulmonary function tests, inflammation.

For citation: Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutsa K.V., Timchik V.G., Golubeva V.I., Aleksandrin V.A., Razumovskaya T.S., Rabik Yu.D., Kryakunov K.N. Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 519–529 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529

Частое сочетание симптомов бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечено *S.Guerra* (2004) [1], а *P.G.Gibson* и *J.L.Simpson* (2009) [2] установлено, что у 50 % пожилых больных ХОБЛ сочетается с БА; это сочетание названо ими «синдром перекрытия». В литературе насчитывается не менее 10 терминов для определения сочетания БА и ХОБЛ. В Глобальной инициативе по бронхиальной астме (*Global Initiative For Asthma – GINA*, 2015) и Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) сформировано следующее определение синдрома перекреста БА и ХОБЛ (*asthma-COPD overlap syndrome – ACOS*): «ACOS характеризуется постоянным ограничением воздушного потока и несколькими особенностями, присущими как БА, так и ХОБЛ. ACOS идентифицируется особенностями, имеющимися у больных как БА, так и ХОБЛ» [3].

Основным вопросом, который возникает в связи с обсуждением ACOS, является взаимоотношение между БА и ХОБЛ. Существуют 2 гипотезы – голландская, в соответствии с которой БА и ХОБЛ составляют одно заболевание, и британская, согласно которой БА и ХОБЛ являются самостоятельными заболеваниями [4]; споры между сторонниками обеих гипотез продолжаются многие годы. Однако

это две разные болезни с разными этиологией, типами воспаления органов дыхания, симптоматикой и методами лечения [5]. БА характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением с участием CD4-лимфоцитов 2-го типа (Th2) [6], тогда как для ХОБЛ типично преимущественно нейтрофильное воспаление с участием CD8-лимфоцитов [7]. У пациентов с БА и ХОБЛ, особенно старшего возраста, симптомы, дифференцирующие данные заболевания, могут исчезать, стирая различия. У некоторых больных БА необратимая обструкция дыхательных путей (ДП) развивается из-за ремоделирования бронхов, в результате такие лица напоминают пациентов с ХОБЛ; также обратимая обструкция ДП может формироваться при ХОБЛ, а больные начинают напоминать пациентов с БА [8]. Установлено, что БА и ХОБЛ являются гетерогенными патологическими состояниями, при этом у лиц с ХОБЛ может наблюдаться эозинофилия мокроты, а у больных БА – эозинофильно-нейтрофильная цитограмма мокроты; ACOS характеризуется наличием признаков воспаления как в случае ХОБЛ (главным образом Th1), так и БА (Th2) [9]. При этом подчеркивается, что ACOS нельзя рассматривать как одно заболевание и один фенотип, т. к. в него включены различные фенотипы – больные ХОБЛ с эозинофильным воспалением и курящие лица с БА, у кото-

рых преобладает нейтрофильное воспаление и формируется необратимая обструкция бронхов (ОБ) [10]. Однако несмотря на многоликость, представление об ACOS и этот термин должны быть сохранены, поскольку ACOS объединяет больных с особым патологическим состоянием, особой болезнью [11].

### Варианты клинической характеристики и диагностики ACOS

Клиническая характеристика и диагностика ACOS является суммой частично измененных проявлений БА и ХОБЛ. Разработаны несколько вариантов диагностических комплексов ACOS.

В Национальном руководстве по бронхиальной астме (Австралия) для диагностики ACOS рекомендуется объединить клинические и функциональные данные, присущие БА и ХОБЛ [12]. Японским респираторным обществом для диагностики ACOS предлагаются следующие компоненты БА: пароксизмальная одышка, кашель и хрипы, особенно ночью и ранним утром, атопическая патология и эозинофилия крови и / или мокроты [13]. В Испанском консенсусном документе по ACOS при ХОБЛ для диагностики ACOS предложены 3 основных (положительный бронходилатационный тест – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq$  15 % и 400 мл; эозинофилия мокроты; наличие БА в анамнезе) и 3 менее значимых (высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) E; положительный бронходилатационный тест – ОФВ<sub>1</sub>  $\geq$  12 % и  $\geq$  200 мл при  $\geq$  2 измерениях; наличие атопии) критерия, при этом 2 основных или 2 важных и 2 незначительных критерия соответствуют диагнозу ACOS [14]. Принципы диагностики ACOS, предложенные Чешским обществом пульмонологов и фтизиатров [15], схожи с испанскими. Различия в диагностических подходах подчеркивают сложность диагностики ACOS.

В соответствии с рекомендациями GINA и GOLD для диагностики ACOS разработаны следующие критерии [9]:

- возраст 40 лет и старше, но может проявиться в детстве и раннем взрослом возрасте;
- респираторные симптомы, в т. ч. одышка, – выраженные и постоянные, но выраженность может меняться;
- не полностью обратимая, но изменчивая постоянная обструкция воздушного потока;
- семейный анамнез наличия БА, других аллергических заболеваний, аллергии и атопии;
- симптомы значительно, но не полностью купируются во время лечения, высокая потребность в лечении;
- обострения могут быть более выраженными, чем при ХОБЛ, но купируются во время лечения;
- сопутствующие заболевания способствуют клиническим и функциональным нарушениям;
- рентгенологические изменения легких соответствуют ХОБЛ;
- эозинофилия (с наличием нейтрофилии или без таковой) мокроты.

C.K. Rhee [16] предложены 4 следующих фенотипа ACOS: А соответствует аллергической БА; В характе-

ризуется особенностями тяжелой неэозинофильной БА; С наиболее соответствует ACOS, поскольку у этих больных есть признаки БА и ХОБЛ; фенотип D является ХОБЛ с обратимостью обструкции. Различия в диагностических подходах подчеркивают сложности в диагностической верификации ACOS. В связи с этим предпринимаются попытки найти маркеры, отличающие ACOS от БА и ХОБЛ.

H. Iwamoto *et al.* [17] исследованы 4 потенциальных маркера ACOS: белок поверхностно-активного вещества плазмы А; растворимый рецептор для конечных продуктов гликирования; миелопероксидаза мокроты и связанный с нейтрофильной желатиной липокаин. Эти маркеры различны у больных ACOS, БА и ХОБЛ.

### Распространенность ACOS

В связи с отсутствием до настоящего времени четких нормативных документов для диагностики ACOS результаты определения распространенности этого состояния отличаются большим разнообразием.

P.G. Gibson и V.M. McDonald (2015) сообщили о распространенности ACOS у 20 % больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания [18]. Анализ результатов 19 исследований ACOS свидетельствует о наличии этого синдрома у 29 % больных ХОБЛ [19]. Распространенность ACOS увеличивается с возрастом больных. По данным многоцентрового исследования, включившего больных ( $n \approx 3\ 000$ ) общей популяции, ACOS диагностирован в 1,6; 2,1 и 4,5 % случаев в возрастных группах 20–44, 45–64 и 65–84 лет соответственно [20].

Распространенность ACOS зависит от того, на базе какого заболевания он сформировался. ACOS диагностируется у 6,5–61,0 % больных с предшествующей БА [21, 22] и 14,6–56,0 % пациентов с ХОБЛ [23, 24].

В работе [25] выявлено, что при установлении диагноза ACOS больным БА в сочетании с хроническим бронхитом распространенность достигала 29 %, а когда диагноз ACOS относился к лицам с ХОБЛ с обратимостью ОБ и другими признаками БА, такая составила 55 % [26]. Приведенные значительные различия распространенности ACOS свидетельствуют, во-первых, о многоликости этого синдрома, во-вторых, о том, что достоверные критерии для диагностики этого состояния пока отсутствуют и, в-третьих, о том, что это состояние широко распространено.

### Особенности течения болезни у пациентов с ACOS

У лиц с ACOS наблюдается ухудшение качества жизни по сравнению с БА и ХОБЛ. Отмечена также большая частота обострений болезни и госпитализаций, констатируется существенное ухудшение здоровья [27]. При ACOS наблюдаются более частые обострения болезни, чем при ХОБЛ, более низкое качество жизни, большая частота госпитализаций и низкая самооценка здоровья, чем при БА и ХОБЛ. По данным сравнительного анализа показателей клинического течения ACOS, БА и тяжелой ХОБЛ выявлены статистически значимые различия по

потребности в препаратах неотложной помощи, количеству обращений за медицинской помощью в связи с обострением заболевания и необходимостью госпитализации. Более выраженные клинические проявления регистрировались в группе больных ACOS. Пациентам с ACOS требуется в 2–6 раз больше ресурсов здравоохранения по сравнению с БА и ХОБЛ [28]. При ACOS отмечается более выраженная, чем в случае БА, системность воспаления [29]; чаще регистрируются аллергический ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеопороз и легочные эмболии по сравнению с больными ХОБЛ [30]; наблюдается больше сопутствующих заболеваний и госпитализаций, чем при ХОБЛ [31]. Отмечено, что при отдельных эндотипах БА и ХОБЛ восприимчивость к вирусной инфекции и бактериальной колонизации повышена [32]; также на состоянии здоровья и течении болезни пациентов с ACOS негативно сказываются пожилой возраст, курение и низкий уровень жизни [30].

### Этиология ACOS

В доступной литературе данные, характеризующие этиологию ACOS, отсутствуют. Установлено, что гриппом чаще болеют лица, у которых БА сочетается с ХОБЛ, чем пациенты с ХОБЛ [33]. По данным исследования [34], при ACOS, в отличие от БА и ХОБЛ, повышены уровни IgG к *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria perflava* и *Haemophilus influenzae*; при этом установлена достоверная разница уровня IgG к этим бактериям у больных ACOS по сравнению с пациентами с БА, и менее достоверная разница – по сравнению с ХОБЛ, что свидетельствует о возможности причинной значимости этих бактерий при ACOS.

### Патогенез ACOS

Хроническое воспаление ДП является центральным механизмом всех обструктивных заболеваний ДП, включая БА, ХОБЛ и ACOS. При хроническом воспалении формируется гиперреактивность бронхов и обструкция ДП, которая может быть динамической (бронхоспазм) и статической (отек, слизистые пробки, ремоделирование) [35], причем БА и ХОБЛ находятся на противоположных концах спектра обструктивной болезни ДП, а ACOS занимает промежуточное положение. Это и формирует особенности клинической картины и патогенеза ACOS [35]. Подчеркивается, что БА и ХОБЛ в «чистом виде» встречаются крайне редко [36]. ACOS в определенной степени соответствует концепции голландской гипотезы, в соответствии с которой БА, ХОБЛ, хронический бронхит и эмфизема являются различными выражениями (или компонентами) одного обструктивного заболевания ДП. Наличие этих компонентов обусловлено индивидуальными особенностями больного и факторами окружающей среды [37]. Особенности ACOS в полной мере проявляются при обсуждении патогенеза этого состояния. ХОБЛ характеризуется воспалением ДП и ремоделированием (утолщением) стенки с участием мелких ДП (диаметром < 2 мм) и разрушением рес-

пираторных бронхиол и легочной паренхимы, что приводит к эмфиземе легких [38]. В случае ACOS отмечаются менее выраженная эмфизема и, по данным компьютерной томографии, большая толщина стенок бронхов по сравнению с ХОБЛ.

БА характеризуется воспалением и ремоделированием как крупных, так и мелких ДП. Паренхиматозные изменения легких у больных БА встречаются редко и только у больных с тяжелым течением БА. Общеизвестно, что воспалительный процесс у большинства больных БА связан с эозинофилами и Th2-системой иммунитета, при ХОБЛ преобладает нейтрофильный вариант воспаления. Однако нейтрофильный вариант воспаления может быть и у больных БА, особенно при тяжелом ее течении. У больных ХОБЛ при наличии экспрессии генов Th2 определяются тканевая и периферическая эозинофилия, обратимость бронхиальной обструкции и высокая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов [38].

Ограничение воздушного потока, наблюдаемое при БА, связано преимущественно с бронхоспазмом и обычно обратимо. Постоянное ограничение воздушного потока наблюдается у больных БА тяжелого течения [39]. В случае ХОБЛ ограничение воздушного потока обычно необратимо и сформировано гиперсекрецией слизи, фиброзом бронхов и разрушением стенок альвеол [6].

Ремоделирование ДП происходит как при БА, так и при ХОБЛ. У больных БА увеличение толщины стенки бронхов в значительной степени объясняется воспалением, субэпителиальным фиброзом и увеличенной толщиной гладкой мускулатуры [27]. Утолщение стенки бронхов отмечается и при ХОБЛ, но оно менее выражено, чем в случае БА [2].

В исследовании *M.A.Ghebre et al.* [40] в мокроте у пациентов с ХОБЛ и БА определялись цитокины. Сформированы 3 кластера больных:

- в кластер 1 включены больные преимущественно БА с эозинофильным воспалением и повышенным содержанием воспалительных медиаторов Т-хелпера 2-го типа (Th-2);
- в кластер 2 – пациенты с ACOS с преобладанием нейтрофильного воспаления ДП, повышенными уровнями интерлейкина (IL)-1β, фактора некроза опухоли-α и повышенной бактериальной колонизацией;
- в кластер 3 – пациенты преимущественно с ХОБЛ со смешанным (гранулоцитарным и эозинофильным) воспалением ДП и повышенным уровнем IL-6 и CCL-13.

Несмотря на широкий спектр признаков, характеризующих ACOS, ни одного симптома, маркирующего и присущего всей группе больных ACOS, пока не выявлено, что связано, вероятно, с неоднородностью данной популяции [41].

Особый интерес проявляется к генетической характеристике больных ACOS. Получены противоречивые данные о генетическом компоненте, лежащем в основе ACOS. В одних исследованиях общего генетического маркера для лиц с ACOS не найдено,

в других идентифицированы несколько вариантов, имеющих отношение к геному ACOS [42]. По результатам генетического анализа пациентов с ХОБЛ выявлены несколько вариантов, связанных с ACOS, которые могут быть использованы как генетические факторы риска ACOS [29]. В последнее время особый интерес проявляется к концепции Th2-профиля, который представляет собой суммарное выражение по меньшей мере 100 генов в ДП. Профиль Th2 может быть связующим звеном между БА и ХОБЛ, проявлять генетическое совпадение между БА и ХОБЛ и соответствовать диагностическим критериям ACOS [43].

Таким образом, по данным краткого литературного обзора можно заключить, что ACOS следует рассматривать и изучать не как совокупность БА и ХОБЛ, а как самостоятельную, «новую» болезнь [44].

Патогенез и клиническая картина ACOS во многом сходны с таковыми при БА и ХОБЛ. У больных ACOS сочетание обычных для БА и ХОБЛ симптомов формирует новую нозологическую форму, которая отличается от БА и ХОБЛ по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению. ACOS также является многоликим патологическим состоянием с несколькими фенотипами. Изучение ACOS только еще начинается, исследования по этиологии, определению фенотипов и персонализированной терапии ACOS еще не проводились, однако в этом есть определенная необходимость, поскольку серьезность для здоровья, распространенность и недостаточная курабельность этого патологического состояния становятся все более очевидными.

Актуальность настоящего исследования связана с недостаточной изученностью ACOS. Целью исследования явилось определение особенностей воспаления и возможности этиологической диагностики больных ACOS. В рамках данного исследования решались следующие задачи:

- определение особенностей клинического течения ACOS по сравнению с больными БА, ХОБЛ и здоровыми лицами;
- изучение особенностей воспаления у больных БА, ACOS и ХОБЛ с учетом корреляционных связей между маркером воспаления  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) и показателями функции внешнего дыхания (ФВД);
- оценка возможности использования титров специализированных IgG и IgE к бактериальным антигенам (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *Staphylococcus aureus*) для этиологической диагностики у больных ACOS.

## Материалы и методы

### Клиническая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Обследованы пациенты ( $n = 175$ ) в возрасте от 18 до 85 лет. Сформированы следующие группы: 1-я ( $n = 78$ ) – больные БА; 2-я ( $n = 39$ ) – ACOS; 3-я ( $n = 38$ ) – ХОБЛ. Контрольная группа представлена

практически здоровыми лицами ( $n = 20$ ) в возрасте от 23 до 55 лет без аллергических, онкологических заболеваний, заболеваний бронхолегочной системы, тяжелых форм сахарного диабета, почечной, печеночной и сердечной недостаточности в анамнезе.

Распределение больных на группы осуществлялось в соответствии с критериями международных руководств (GINA, GOLD, 2011–2015; Испанский согласительный документ по ACOS в ХОБЛ, 2012).

У пациентов всех групп выполнено исследование клинических показателей крови и определена скорость оседания эритроцитов. Уровень ААТ (г / л) в сыворотке крови определялся методом кинетической нефелометрии на анализаторе *Image 800* с использованием набора для определения ААТ (*Beckman Coulter*, США). Уровень нейтрофильной эластазы (НЭ) (нг / мл) определялся на наборе *Human PMN-Elastase Platinum ELISA* (*Bioscience*, США) методом иммуноферментного анализа с использованием парных сывороток.

Определение в сыворотке крови IgE и IgG к *S. pneumoniae*, *N. perflava*, *H. influenzae*, *S. aureus* выполнено в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики отделения лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России). Использованы наборы реагентов «Иммунотэкс» (Россия) для иммуноферментного определения аллерген-специфических IgE и IgG (мкг / мл) в сыворотке крови методом твердофазного неконкурентного непрямого иммуноферментного анализа.

Исследование ФВД проводилось в лаборатории физиологии внешнего дыхания на базе клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. Оценка параметров ФВД проводилась при помощи спиррографии с регистрацией «поток–объем» на приборе *MasterScreen* (*CareFusion*, США, Германия) в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society*) обществ до и после ингаляции бронхолитического препарата (сальбутамола / фенотерола).

## Результаты и обсуждение

### Определение особенностей клинического течения ACOS по сравнению с БА, ХОБЛ и здоровыми

Установлено, что БА у больных БА и ACOS характеризовалась смешанным фенотипом. Атопический и инфекционно-зависимый фенотипы встречались практически с одинаковой частотой (83,8 и 88,9 % соответственно). Среди больных БА преобладали женщины (75,6 %), среди больных ХОБЛ – мужчины

(78,9 %); больные ACOS занимали промежуточное положение (мужчины – 56,4 %, женщины – 43,6 %). Больные БА были моложе больных ACOS и ХОБЛ ( $40,65 \pm 16,66$ ;  $60,85 \pm 10,83$  и  $64,45 \pm 8,1$  года соответственно). Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям по данным анамнеза у больных БА и ACOS встречалась более чем в 2 раза чаще, чем у больных ХОБЛ.

Курение, особенно в настоящее время, у больных ACOS и ХОБЛ констатировано более чем в 2 раза чаще, чем у больных БА. Внелегочные аллергические заболевания у лиц с БА диагностировались гораздо чаще, чем при ХОБЛ, суммарно составив у больных БА 110,1 %, ACOS – 53,9 %, ХОБЛ – 21,1 %. Заболевания верхних ДП у пациентов с БА отмечались гораздо чаще, чем при ХОБЛ. Суммарно эти заболевания у лиц с БА составили 45,2 %, при ХОБЛ – 10,5 %. Больные ACOS по этому показателю заняли промежуточное положение между БА и ХОБЛ (суммарно ЛОР-заболевания составили 30,8 %).

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта у больных БА отмечались гораздо реже, чем в случае ACOS и ХОБЛ. Суммарно эти заболевания при БА составили 87,4 %, при ACOS – 299,9 %, при ХОБЛ – 297,1 %.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов с БА, ACOS и ХОБЛ соответствует опубликованным в литературе данным. ОБ чаще (53,8 %) отсутствует у больных БА, чем у лиц с ACOS и ХОБЛ и отмечается при ХОБЛ чаще, чем при БА (76,3 и 46,2 % соответственно); в случае ACOS – наблюдается в 87,2 % и отсутствует в 12,8 % случаев. Резкая ОБ преобладает у 65,5 % больных ХОБЛ. Значительная ОБ чаще выявляется у 41,7 % пациентов с БА. Выраженность степени ОБ при ACOS занимает промежуточное положение между БА и ХОБЛ. Отсутствие обратимости ОБ чаще (51,7 %) отмечается у больных ХОБЛ, а значительная обратимость ОБ – реже (17,3 %), чем у больных других групп. У больных ACOS нарушение проходимости бронхов, ее наличие, выраженность и обратимость занимали промежуточное положение между БА и ХОБЛ, что соответствует литературным данным.

При сопоставлении частоты эозинофильного и нейтрофильного вариантов воспаления у больных ACOS и лиц сравниваемых групп установлено, что количество нейтрофилов достоверно выше при ACOS, чем при БА и у здоровых лиц, а количество эозинофилов – достоверно ниже у больных ACOS, чем при БА и у здоровых. Количество нейтрофилов

**Таблица 1**  
**Корреляционные связи показателей функции внешнего дыхания с  $\alpha_1$ -антитрипсином и нейтрофильной эластазой у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких до и после ингаляции бронхолитического препарата (коэффициент корреляции Спирмена)**

**Table 1**  
**Spearman's correlation coefficients between the lung function and blood levels of alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase in patients with asthma, ACOS and COPD**

Показатели ФВД	БА (n = 78)		ACOS (n = 37)		ХОБЛ (n = 39)	
	ААТ	НЭ	ААТ	НЭ	ААТ	НЭ
<b>ОФВ<sub>1</sub>, %допж.:</b>						
• до ингаляции	0,8105	0,6658	0,0020	0,0908	0,6312	0,5315
• после ингаляции	0,7339	0,1829	0,0355	0,1410	0,8732	0,4351
<b>ПОС, %допж.:</b>						
• до ингаляции	0,8371	0,4845	0,0097	0,8185	0,3638	0,5719
• после ингаляции	0,7462	0,5828	0,0876	0,9766	0,5213	0,4343
<b>МОС<sub>50</sub>, %допж.:</b>						
• до ингаляции	0,4152	0,4881	0,0009	0,0550	0,9312	0,0858
• после ингаляции	0,4083	0,3526	0,0157	0,0679	0,9850	0,1146
<b>МОС<sub>75</sub>, %допж.:</b>						
• до ингаляции	0,3209	0,4894	0,0046	0,0492	0,7858	0,1065
• после ингаляции	0,2150	0,1840	0,0043	0,0541	0,4671	0,0520
<b>СОС<sub>25-75</sub>, %допж.:</b>						
• до ингаляции	0,3344	0,3660	0,0014	0,0525	0,9692	0,0698
• после ингаляции	0,3185	0,2830	0,0129	0,0535	0,9714	0,1487
<b>Индекс Тиффно:</b>						
• до ингаляции	0,4641	0,6405	0,0018	0,0586	0,9068	0,1432
• после ингаляции	0,3270	0,2467	0,0288	0,0527	0,8230	0,1682
<b>Индекс Тиффно, %допж.:</b>						
• до ингаляции	0,5319	0,7138	0,0040	0,0352	0,9151	0,1832
• после ингаляции	0,4077	0,4430	0,0305	0,0435	0,8133	0,1687

Примечание: ACOS (*asthma-COPD overlap syndrome*) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ФВД – функция внешнего дыхания; ААТ –  $\alpha_1$ -антитрипсин; НЭ – нейтрофильная эластаза; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая скорость выдоха; МОС<sub>25-75</sub> – максимальная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких на выдохе; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на среднем участке кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких на выдохе; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; индекс Тиффно – соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ.

и эозинофилов крови у больных ACOS и ХОБЛ достоверно не различается. В случае ACOS преобладает нейтрофилия и отсутствует эозинофилия — это является одним из отличий от БА и сходно с ХОБЛ.

Приведенные результаты клинических, функциональных и лабораторных исследований включенных в группу больных ACOS полностью соответствуют международным критериям этого заболевания.

**Особенности воспаления у больных ACOS, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом корреляционных связей между маркером воспаления  $\alpha_1$ -антитрипсином и показателями функции внешнего дыхания**

В проведенных ранее исследованиях [34] установлено, что маркер острого воспалительного процесса ААТ у больных ACOS достоверно отрицательно коррелирует с показателями, характеризующими функциональное состояние бронхолегочной системы, т. е. увеличение воспаления сопровождается ухудшением функционального состояния органов дыхания и наоборот. Такая связь ААТ с ФВД у больных ACOS бесспорна и не вызывает сомнений. Однако достоверность такой связи в случае БА и ХОБЛ отсутствует. Чем отличается маркируемое ААТ воспаление у пациентов с ACOS от воспаления при БА и ХОБЛ — неизвестно. Такое воспаление может быть связано с инфекционным, в частности бактериальным воздействием и бактериальной и неинфекционной (атопической) сенсibilизацией и аллергией.

ААТ является неспецифическим острофазовым белком, уровень которого при воспалении повышается [45]. Концентрация ААТ может повышаться при острых, подострых и хронических инфекционных заболеваниях. НЭ является регулятором воспаления и может выступать как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Активность НЭ регулируется системой протеиназных ингибиторов: ААТ,  $\alpha_2$ -макроглобулин и др. Снижение уровня ингибиторов ведет к активации эластазы и способствует развитию воспалительной реакции [46]. Известно, что ААТ и НЭ тесно функционально связаны между собой, поэтому представляет особый интерес проанализировать корреляционную связь ААТ и НЭ с показателями ФВД (табл. 1).

Отрицательная корреляционная связь ФВД с НЭ в случае ACOS отмечается гораздо реже, чем ААТ с ФВД. При БА и ХОБЛ достоверная корреляция НЭ с показателями ФВД отсутствует.

Для понимания связи ААТ и НЭ с ФВД необходимо установить, имеется ли зависимость ФВД от уровней ААТ и НЭ. Для этого определена величина средней объемной скорости на среднем участке кривой «поток—объем» в режиме форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких ( $СОС_{25-75} \%_{\text{долж.}}$ ) до ингаляции бронхолитического препарата при низком и высоком уровнях ААТ ( $1,63 \leq \text{ААТ} < 1,63$ ) и НЭ ( $225 \leq \text{НЭ} < 225$ ) и определена достоверность этой разницы у больных БА, ACOS и ХОБЛ. В табл. 2 представлены  $СОС_{25-75} \%_{\text{долж.}}$  до ингаляции бронхолитического препарата при наличии низких и высоких показателей ААТ и НЭ, а также достоверность разницы этих величин у пациентов исследуемых групп.

$СОС_{25-75} \%_{\text{долж.}}$  до ингаляции бронхолитического препарата у больных ACOS достоверно связана с уровнем ААТ и в меньшей степени — с НЭ. При высоких уровнях ААТ и НЭ  $СОС_{25-75} \%_{\text{долж.}}$  до ингаляции бронхолитического препарата достоверно ниже, чем при низких показателях ААТ и НЭ. Это объяснимо, т. к. ААТ и в меньшей степени — НЭ характеризуют воспаление, которое, в свою очередь, оказывает влияние на ФВД: чем более выражено воспаление, тем хуже проходимость бронхов и другие показатели ФВД. У больных БА и ХОБЛ отсутствует связь между уровнями ААТ и НЭ и показателями ФВД.

В табл. 3 приводится достоверность разницы показателей ФВД при низком и высоком уровнях ААТ и НЭ у больных исследованных групп.

Все исследованные показатели ФВД у больных ACOS достоверно различаются при низком и высоком уровнях ААТ, менее достоверно различие этих показателей при низком и высоком уровнях НЭ. У больных БА и ХОБЛ показатели ФВД не различаются при высоком и низком значениях ААТ и НЭ. Результаты исследования ФВД при различных величинах ААТ и НЭ свидетельствуют о том, что ACOS принципиально отличается от БА и ХОБЛ и является самостоятельной нозологической формой.

**Таблица 2**

**Показатели средней объемной скорости на среднем участке кривой «поток—объем» в режиме форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких ( $\%_{\text{долж.}}$  до ингаляции бронхолитического препарата) у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от уровней  $\alpha_1$ -антитрипсина и нейтрофильной эластазы; достоверность этой разницы**

**Table 2**  
**Prebronchodilator forced expiratory flow at 25–75% of the forced vital capacity ( $FEF_{25-75}$ ) in patients with asthma, ACOS and COPD in relation to blood levels of alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase**

Группа больных	ААТ			НЭ		
	$\leq 1,63$	$> 1,63$	<i>p</i>	$\leq 225$	$> 225$	<i>p</i>
БА	55,284	46,858	0,223535	53,128	48,916	0,576900
ACOS	35,135	15,726	<b>0,000374</b>	29,689	22,243	<b>0,030058</b>
ХОБЛ	25,364	25,956	0,934515	32,954	21,821	0,069620

Примечание: ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ААТ –  $\alpha_1$ -антитрипсин; НЭ – нейтрофильная эластаза.

**Таблица 3**  
**Достоверность различий показателей функции внешнего дыхания при низком и высоком уровнях  $\alpha_1$ -антитрипсина и нейтрофильной эластазы у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких до и после ингаляции бронхолитического препарата**

**Table 3**  
**Statistically significant difference for lung function parameters in patients with lower vs higher levels of alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase**

Показатель ФВД	1,63 ≤ ААТ < 1,63			225 ≤ НЭ > 225		
	БА	ACOS	ХОБЛ	БА	ACOS	ХОБЛ
<b>До ингаляции бронхолитического препарата</b>						
ОФВ <sub>1</sub> , %доп.	0,899766	<b>0,001293</b>	0,510768	0,919585	0,146762	0,408141
ПОС, %доп.	0,661142	<b>0,003033</b>	0,415517	0,632494	0,854699	0,524591
МОС <sub>50</sub> , %доп.	0,431877	<b>0,000548</b>	0,962531	0,694170	<b>0,045469</b>	0,074799
МОС <sub>75</sub> , %доп.	0,400121	<b>0,001649</b>	0,649728	0,609981	<b>0,022488</b>	0,176291
СОС <sub>25-75</sub> , %доп.	0,361799	<b>0,000808</b>	0,950053	0,576900	<b>0,043970</b>	0,098020
Индекс Тиффно	0,397314	<b>0,001117</b>	0,975017	0,848303	<b>0,037096</b>	0,052299
Индекс Тиффно, %доп.	0,490037	<b>0,006694</b>	0,826453	0,770101	<b>0,038375</b>	0,067304
<b>После ингаляции бронхолитического препарата</b>						
ОФВ <sub>1</sub> , %доп.	0,746589	<b>0,009739</b>	0,778061	0,330377	0,176297	0,373038
ПОС, %доп.	0,809502	<b>0,030502</b>	0,683926	0,638037	0,910279	0,293779
МОС <sub>50</sub> , %доп.	0,411838	<b>0,002194</b>	0,925136	0,611243	<b>0,042523</b>	0,062680
МОС <sub>75</sub> , %доп.	0,281427	<b>0,000785</b>	0,415517	0,458802	<b>0,043959</b>	0,056282
СОС <sub>25-75</sub> , %доп.	0,340064	<b>0,001427</b>	0,925110	0,570177	<b>0,030058</b>	0,069620
Индекс Тиффно	0,345294	<b>0,003175</b>	0,875575	0,607459	<b>0,024213</b>	0,065006
Индекс Тиффно, %доп.	0,460134	<b>0,005645</b>	0,850957	0,661370	<b>0,039721</b>	0,060514

Примечание: ACOS (*asthma-COPD overlap syndrome*) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ААТ –  $\alpha_1$ -антитрипсин; НЭ – нейтрофильная эластаза; ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая скорость выдоха; МОС<sub>25-75</sub> – максимальная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких на выдохе; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на среднем участке кривой «поток-объем» в режиме форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; индекс Тиффно – соотношение ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ.

#### Оценка возможности использования титров специализированных IgG и IgE к бактериальным антигенам (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus*) для этиологической диагностики у больных ACOS

Данные, касающиеся этиологии ACOS, в литературе практически отсутствуют.

Результаты исследования сыворотки крови больных на наличие антител классов IgG и IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* продемонстрированы на рисунке.

У больных ACOS уровни антител IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. perflava* выше, чем у пациентов с БА, ХОБЛ и здоровых и отличаются бóльшим диапазоном величины. Уровень IgG к *S. aureus* повышен у здоровых. Уровни антител IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* при ACOS не отличаются от таковых у других обследованных.

Результаты оценки достоверности различий уровней антител классов IgG и IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* у больных сравнимых групп приведены в табл. 4.

Учитывая то, что у больных ACOS уровни IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* выше, чем у больных БА (см. рисунок), приведенные в табл. 4 данные о достоверности различий уровней антител класса IgG к этим антигенам у больных БА от таковых у пациентов с ACOS что, возможно, свидетельствует о более выраженной причинной зависимости ACOS от изученных бактериальных антигенов (кроме *S. aureus*), чем у лиц с БА. Достоверных различий

**Таблица 4**  
**Достоверность различий (p) уровней антител классов IgG и IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких**

**Table 4**  
**Statistically significant difference (p) for IgG and IgE antibodies against *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* and *S. aureus* in patients with asthma, ACOS and COPD**

Группы	Параметры	p
БА и ACOS	IgG <i>S. pneumoniae</i>	<b>0,000098</b>
	IgG <i>N. perflava</i>	<b>0,000468</b>
	IgG <i>H. influenzae</i>	<b>0,000293</b>
	IgG <i>S. aureus</i>	0,135984
	IgE <i>S. pneumoniae</i>	0,280929
	IgE <i>N. perflava</i>	0,083036
	IgE <i>H. influenzae</i>	0,519007
	IgE <i>S. aureus</i>	0,190087
ХОБЛ и ACOS	IgG <i>S. pneumoniae</i>	<b>0,021620</b>
	IgG <i>N. perflava</i>	0,081652
	IgG <i>H. influenzae</i>	<b>0,045459</b>
	IgG <i>S. aureus</i>	0,788252
	IgE <i>S. pneumoniae</i>	0,617015
	IgE <i>N. perflava</i>	0,985223
	IgE <i>H. influenzae</i>	0,874900
	IgE <i>S. aureus</i>	0,809724

Примечание: ACOS (*asthma-COPD overlap syndrome*) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

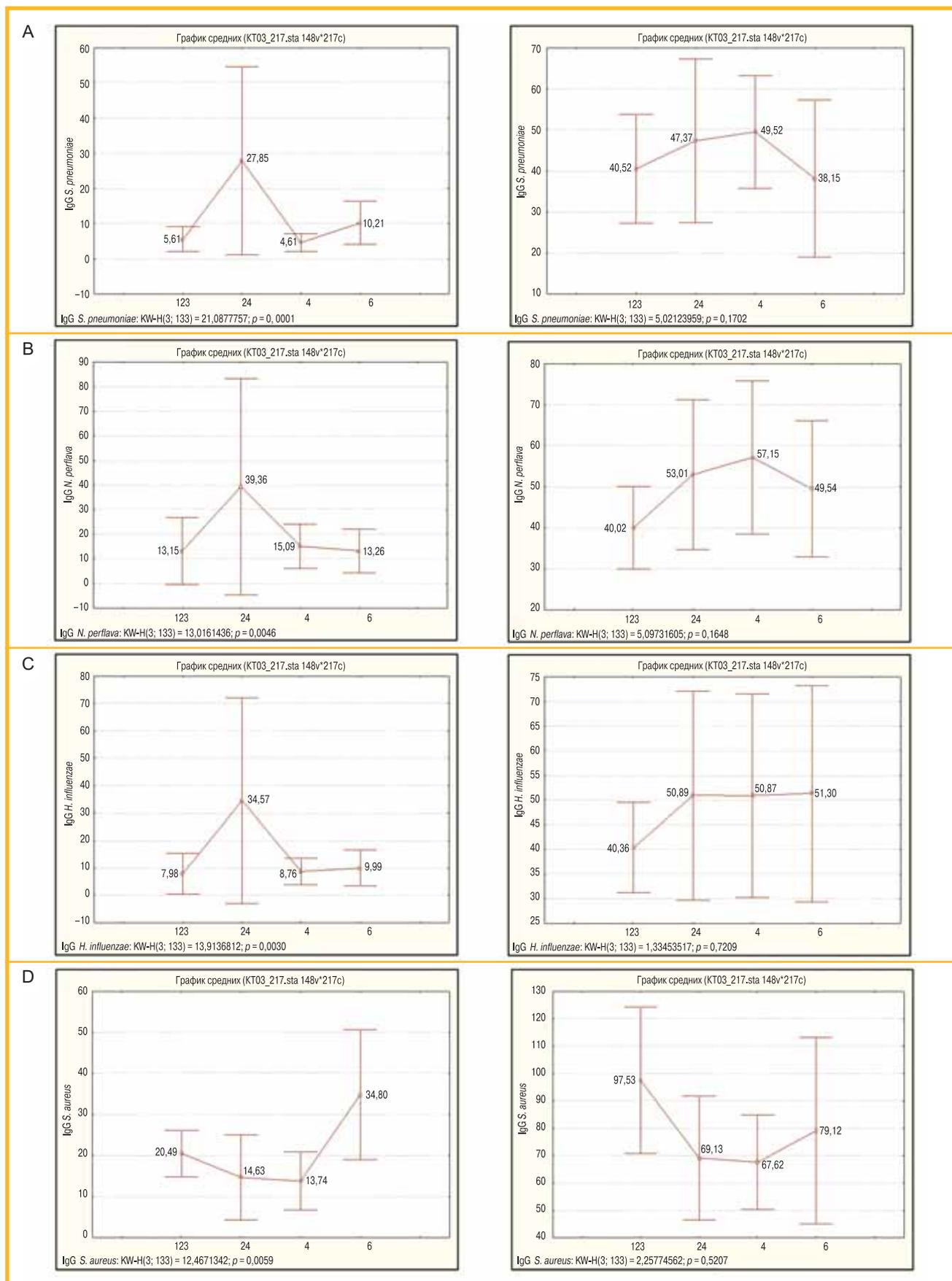


Рисунок. Уровни антител классов IgG и IgE: А – *S. pneumoniae*; В – *N. perflava*; С – *H. influenzae*; D – *S. aureus*  
 Примечание: больные бронхиальной астмой (n = 123), АСОС (n = 24), ХОБЛ (n = 4); здоровые (n = 6); АСОС (asthma-COPD overlap syndrome) – синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.  
 Figure. Levels of IgG and IgE antibodies against *S. pneumoniae* (A), *H. influenzae* (B), *N. perflava* (C) and *S. aureus* (D)  
 Notes. Patients with asthma, n = 123; patients with ACOS, n = 24; patients with COPD, n = 4; healthy individuals, n = 6. ACOS, asthma-COPD overlap syndrome.

уровней IgG и IgE к *S. aureus* у больных сравниваемых групп не получено. Достоверность различия уровней IgG к изучаемым бактериальным антигенам в случае ХОБЛ и ACOS выражена гораздо меньше, чем при БА и ACOS. Достоверные различия уровней антител класса E к изучаемым бактериальным антигенам у больных сравниваемых групп отсутствуют. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ACOS причинная связь с бактериальной инфекцией выражена больше, чем при БА, и менее достоверно – при сравнении ХОБЛ и ACOS.

Отсутствие достоверного повышения уровней IgE к изучаемым бактериальным антигенам у больных ACOS позволяет считать, что у них нет соответствующей бактериальной сенсибилизации.

## Заключение

По результатам настоящего исследования подтверждены следующие опубликованные в литературе данные, характеризующие ACOS:

- по данным анамнеза, при ACOS наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям менее выражена, чем при БА, и более – чем при ХОБЛ;
- курение у больных ACOS отмечается чаще, чем у пациентов с БА, и реже, чем у лиц с ХОБЛ;
- внелегочные аллергические заболевания в случае ACOS встречаются реже, чем при БА и чаще, чем при ХОБЛ;
- заболевания верхних ДП у больных ACOS отмечаются реже, чем при БА, но чаще, чем при ХОБЛ;
- сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта в случае ACOS наблюдаются чаще, чем при БА, и так же часто, как при ХОБЛ;
- изменения функционального состояния органов дыхания у больных ACOS по сравнению с БА и ХОБЛ соответствуют опубликованным в литературе данным: более выраженная и менее обратимая ОБ при ACOS, чем при БА, и менее выраженная и более обратимая, чем при ХОБЛ;
- количество нейтрофилов достоверно выше, а эозинофилов – достоверно ниже у больных ACOS, чем у лиц с БА и здоровых. Количество нейтрофилов и эозинофилов крови при ACOS и ХОБЛ достоверно не различается. У пациентов с ACOS преобладает нейтрофилез и отсутствует эозинофилия, что отличает их от лиц с БА и делает сходными с больными ХОБЛ;
- в случае ACOS установлена достоверная отрицательная корреляция уровня ААТ с показателями ФВД, что у больных БА и ХОБЛ отсутствует. Это свидетельствует о наличии у больных ACOS отличного от БА и ХОБЛ маркируемого ААТ воспаления;
- в отличие от больных БА и ХОБЛ СОС<sub>25–75</sub> %долж. до ингаляции бронхолитического препарата при ACOS достоверно связана с уровнем ААТ и в меньшей степени – с НЭ. При высоких уровнях ААТ и НЭ СОС<sub>25–75</sub> %долж. до ингаляции брон-

холитического препарата достоверно ниже, чем при низких показателях ААТ и НЭ;

- в отличие от БА и ХОБЛ при ACOS наблюдается повышение уровней IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava*; установлена также достоверная разница уровня IgG к этим бактериям по сравнению с БА и менее достоверная – с ХОБЛ, что свидетельствует о возможности причинной значимости этих бактерий при ACOS;
- патогенное воздействие *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* не связано с инфекционной сенсибилизацией, поскольку уровни IgE к этим бактериям не повышены;
- наличие у больных ACOS маркируемого ААТ воспаления, связь воспаления с IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и отсутствие этих данных у больных БА и ХОБЛ позволяет считать, что ACOS является самостоятельной, отличной от БА и ХОБЛ, связанной с микробным воспалением и маркируемой ААТ нозологической формой.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов у авторов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (1): 7–3. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008.
2. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009; 64 (8): 728–735. DOI: 10.1136/thx.2008.108027.
3. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/ACOS\\_2015.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/ACOS_2015.pdf)
4. Barnes P.J. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (3): 240–244. DOI: 10.1164/rccm.2604008.
5. Yayan J., Rasche K. Asthma and COPD: similarities and differences in the pathophysiology, diagnosis and therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; (910): 31–38. DOI: 10.1007/5584\_2015\_206.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. Available at: <https://ginasthma.org/>
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2015. Available at: <https://goldcopd.org/>
8. Postma D.S., Rabe K.F. The asthma-COPD overlap syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (13): 1241–1249. DOI: 10.1056/NEJMra1411863.
9. Bobolea I., Perez de Llano L.A. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): Current understanding and future perspectives. Open access peer-reviewed chapter. 2016. DOI: 10.5772/62412.
10. Cosentino J., Zhao H., Hardin M. et al. Analysis of asthma-COPD overlap syndrome when defined on the basis of bronchodilator response and degree of emphysema. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (9): 1483–1489. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-761OC.
11. Cazzola M., Rogliani P. Do we really need asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *J. Allergy*

- Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 977–983. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.028.
12. National Asthma Council (Australia). Australian Asthma Management Handbook. 2014. Available at: <https://www.nationalasthma.org.au>
  13. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of COPD. 3<sup>rd</sup> Edition. Available at: <http://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/765.pdf>
  14. Soler-Cataluna J.J., Cosio B., Izquiero J.L. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 331–337. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.12.009.
  15. Koblizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society, a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2013; 157 (2): 187–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
  16. Rhee C.K. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J. Intern Med.* 2015; 30 (4): 443–449. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.4.443.
  17. Iwamoto H., Goac J., Koskela J. et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 421–429. DOI: 10.1183/09031936.00024313.
  18. Gibson P.G., McDonald V.M. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax.* 2015; 70 (7): 683–691. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206740.
  19. Alshabanat A., Zafari Z., Albanyan O. et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0136065. DOI: 10.1371/journal.pone.0136065.
  20. Mirabelli M.C., Beavers S.F., Chatterjee A.B. Active asthma and the prevalence of physician-diagnosed COPD. *Lung.* 2014; 192 (5): 693–700. DOI: 10.1007/s00408-014-9609-2.
  21. de Marco R, Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e62985. DOI: 10.1371/journal.pone.0062985.
  22. Miravittles M., Huerta A., Fernandez-Villar J.A. et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual. Life Outcomes.* 2014; (12): 20. DOI: 10.1186/1477-7525-12-20.
  23. Kauppi P., Kupiainen H., Laitinen T. et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J. Asthma.* 2011; 48 (3): 279–285. DOI: 10.3109/02770903.2011.555576.
  24. Fu J.J., Gibson P.G., Simpson J.L., McDonald V.M. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patient with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration.* 2014; 87 (1): 63–74. DOI: 10.1159/000352053.
  25. Milanese M., DiMarco F., Corsico A.G. et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1091–1099. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.016.
  26. Marsh S.E., Travels J., Weatherall M. et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax.* 2008; 63 (9): 761–767. DOI: 10.1136/thx.2007.089193.
  27. Menezes A.M., Montes de Oca M., Perez-Padilla R. et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest.* 2014; 145 (2): 297–304. DOI: 10.1378/chest.13-0622.
  28. Chung W.S., Lin C.L., Kao C.H. Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients. A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (17): e755. DOI: 10.1097/MD.0000000000000755.
  29. Barrecheguren M., Esquinas C., Muravittles M. The asthma-COPD overlap syndrome: a new entity? *COPD Res. Pract.* 2015; 1: 8. DOI: 10.1186/s40749-015-0012-z.
  30. Corlateanu A., Covantev S., Matyioudakis A.G. et al. Asthma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current evidence and future research directions. *COPD Res. Pract.* 2017; 3: 6. DOI: 10.1186/s40749-017-0025-x.
  31. Kumbhare S., Pleasats R., Ohar J.A., Strange C. Characteristics and prevalence of asthma/COPD overlap in the United States. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (6): 803–810. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201508-554OC.
  32. Hazawa N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (5): 678–687. DOI: 10.1111/cea.12731.
  33. Bateman E.D., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N., Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (9): 719–728. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00254-4.
  34. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В. и др. Что такое overlap синдром (ACOS), диагностика и лечение. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (2): 17–28. / Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutza K.V. et al. What is overlap syndrome (ACOS), diagnosis and treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2018; 15 (2): 17–28 (in Russian).
  35. Nakawah M.O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2013; 26 (4): 470–477. DOI: 10.3122/jabfm.2013.04.120256.
  36. Soler X., Ramvdsel J.W. A asthma and COPD a continuum of the same disease? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3 (4): 489–495. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.030.
  37. Orie N.G. The Dutch hypothesis. *Chest.* 2000; 117 (5, Suppl. 1): 299S. DOI: 10.1016/S0012-3692(15)51044-1.
  38. Sin D.D. Asthma-COPD overlap syndrome: What we know and what we don't. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2017; 80 (1): 11–20. DOI: 10.4046/trd.2017.80.1.11.
  39. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Ioukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1404–1409. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.
  40. Ghebre M.A., Bafadrel M., Desal D. et al. Biological clustering supports both «Dutch» and «British» hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 63–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.035.
  41. Kostikas K., Clemens A., Patalano F. The asthma-COPD overlap syndrome: do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1297–1306. DOI: 10.2147/COPD.S107307.
  42. Hardin M., Cho M., McDonald M.L. et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 341–350. DOI: 10.1183/09031936.00216013.
  43. Gonzales-Aguirre J.E., Mercado-Longorio R. Asthma-COPD overlap syndrome: A work in progress. *Pulm. Crit. Care. Med.* 2017; 2 (2): 1–2. DOI: 10.15761/PCCM.1000132.
  44. 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.
  45. Пузырев В.П., Огородова Л.М. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010. / Puzyrev V.P., Ogorodova L.M. Genetics of bronchopulmonary diseases. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
  46. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30 (2): 98–102. DOI: 10.1042/bst0300098.

Поступила 04.07.18