

УДК 616.248

## IgE- И IgG4-АУТОАНТИТЕЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Гервазиева В.Б., Конищева А.Ю., Самойликов П.В., Магаршак О.О., Мазурина С.А., Сврановская В.В.

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, г. Москва, Россия; Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а

**Ключевые слова:** аутореактивность, IgE- и IgG4-аутоантитела, бронхиальная астма, антигены, кератин, коллагены III и VI типов, миозин, эластин

**Обоснование.** В последние годы отмечен интерес к механизму аутореактивности как к одному из вероятных факторов формирования «порочного круга» патогенеза бронхиальной астмы (БА).

**Цель.** Оценить аутореактивность по количественному определению содержания IgE и IgG4-аутоантител (аутоАТ) к тканевым антигенам (АГ) — кератину, коллагену III и VI типов, миозину и эластину в сыворотках крови больных БА с разным клиническим течением и степенью тяжести заболевания.

**Материалы и методы.** В сыворотках крови 88 больных БА методом ИФА определяли уровни IgE- и IgG4-аутоАТ к антигенам, представленным в тканях бронхиального дерева, а также содержание общего IgE, ИЛ-4 и ИЛ-10.

**Результаты.** У лиц с БА синтезируются IgE-аутоАТ к тканевым антигенам: кератину, коллагену III и VI типов, эластину, миозину, количественное выражение и частота которых достоверно выше (59–81%) у больных при тяжелом течении заболевания, чем при легкой и средней степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Показана связь между IgE-аутореактивностью и клиническим течением БА, характеризующаяся увеличенным содержанием и частотой выявления IgE-аутоАТ к тканевым АГ в период ремиссии и при длительном течении заболевания (более 5 лет). Выявлено также повышенное содержание IgG4-аутоАТ к тканевым АГ у больных БА в сравнении со здоровыми лицами, уровень и частота которых снижались по мере увеличения степени тяжести заболевания. IgE-аутоАТ положительно коррелировали с уровнем общего IgE и ИЛ-4, а IgG4-аутоАТ — с ИЛ-10.

**Заключение.** IgE-аутоАТ, выявляемые у больных БА, отражают степень альтерации бронхолегочной ткани и количественно возрастают при тяжелом течении заболевания, тогда как IgG4-аутоАТ могут свидетельствовать о степени активности регуляторного звена иммунитета.

Бронхиальная астма (БА) характеризуется хроническим воспалением, приводящим к обратной обструкции воздушного потока в сочетании с гиперреактивностью дыхательных путей, и имеет сложную многофакторную этиопатогенетическую природу [1]. В научной литературе предшествующих десятилетий БА характеризовалась типичным Th2-опосредованным процессом с повышенным синтезом IgE и эозинофильным воспалением с последующими структурными изменениями дыхательных путей. В этой связи процесс ремоделирования бронхов считался вторичным явлением, развивающимся вследствие циклически повторяющихся процессов воспаления, повреждения и репарации

в результате хронического течения заболевания. Однако утолщение ретикулярной базальной мембраны, весьма характерное для ремоделирования стенки дыхательных путей при БА тяжелого течения, выявляется также и у лиц с бессимптомной гиперреактивностью дыхательных путей и у пациентов с самыми начальными клиническими проявлениями заболевания [2, 3].

В последние годы отмечен интерес к механизму аутореактивности как к одному из вероятных факторов формирования «порочного круга» патогенеза БА [4, 5]. Это может быть обусловлено, с одной стороны, молекулярной мимикрией с последующим развитием перекрестной реактивности. С другой стороны, хронические вирусные и бактериальные инфекции могут модифицировать собственные антигены хозяина, делая их иммуногенными, а дефектная функция иммунорегуляторных клеток

*Адрес для корреспонденции*

Гервазиева Валентина Борисовна  
E-mail: vbger@mail.ru

способствует неконтролируемому синтезу аутоантител (аутоАТ).

АутоАТ могут поддерживать иммуноопосредованное воспаление с последующим снижением барьерной функции респираторного эпителия и усиливать провоспалительный сигналинг с дальнейшей активацией каскада реакций иммунного воспаления и ремоделирования, персистирующего даже в отсутствие воздействия экзогенных факторов и поллютантов. Так, у больных астмой были обнаружены IgG-аутоАТ к ДНК, антигенам эндотелиальных клеток и бронхиального эпителия, таким как  $\alpha$ -энолаза, цитокератин 18 и  $\beta$ -адренорецептор бронхов. Рецептор эпителиального фактора роста (EGFr),  $\alpha$ -катенин, рецептор активина А первого типа, по данным ряда авторов, были также описаны в качестве антигенных детерминант в группах пациентов с тяжелой формой БА [6, 7]. Однако во всех исследованиях аутореактивности при БА определялись IgG-аутоАТ, тогда как атопический генез БА и наличие сенсibilизации к экзоаллергенам предполагают наличие и IgE-опосредованного аутоиммунного ответа. Ранее нами было показано формирование IgE-аутореактивности к некоторым АГ у детей с атопическим дерматитом [8].

**Целью** настоящего исследования явилось выявление аутореактивности с оценкой количественного содержания IgE- и IgG4-аутоАТ к тканевым АГ – кератину, коллагену III и VI типов, миозину и эластину в сыворотках крови больных БА с разным клиническим течением и степенью тяжести заболевания.

## Материалы и методы

Исследуемая группа включала 88 пациентов с БА (средний возраст  $49 \pm 17$  лет), которые наблюдались в клинко-диагностическом центре ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова и в поликлинике ФНПР г. Москвы. Клинико-функциональные критерии диагноза БА соответствовали программе GINA (пересмотр 2018 года). Легкое персистирующее и интермиттирующее течение заболевания отмечалось у 24 человек, среднетяжелое – у 33, в 31 случае течение БА оценивалось как тяжелое. Группу сравнения составили 11 человек с аллергическим ринитом (АР) и 30 условно здоровых лиц того же возраста. Критериями исключения из исследования явились сопутствующие хронические и острые заболевания органов дыхания, курение, наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, сахарного диабета, а также прием системных глюкокортикостероидов (ГКС).

Уровни общего IgE, цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови оценивали с использованием коммерческих ИФА-наборов в соответствии с инструкцией по применению. Определение IgE- и IgG4-аутоАТ к тканевым АГ проводили в разработанном нами методе ИФА с использованием коммерческих

АГ 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) [9, 10]. Выбор АГ для исследования определялся присутствием данных белков в составе структурных элементов бронхиального дерева. Исследование по отработке метода ИФА включало подбор доз и параметров сорбции АГ, получение калибровочных кривых для IgE-АТ (от 0,35 до 100 МЕ/мл) и IgG4-АТ (от 100 до 2500 нг/мл) для количественного определения АТ, выбор оптимальных разведений конъюгатов моноклональных анти-IgE и анти-IgG4 и образцов сывороток крови. В результате отработки параметров всех реагентов была создана многокомпонентная унифицированная система для ИФА, в которой каждый тканевый АГ был сорбирован на отдельном стрипе разборного планшета (Corning), включающего также стрипы с референс-образцами.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0 for Windows» с предварительным анализом закона распределения для изучаемых параметров. Вычисляли следующие величины: среднюю арифметическую «М», стандартное отклонение « $\delta$ », среднюю ошибку средней величины « $m$ » (ошибку репрезентативности) при соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках. В этом случае проверку равенства средних выборочных величин проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки показателей выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, проводили вычисление медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%], достоверность различий средних значений оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (U-тест). С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). При интерпретации результатов статистического анализа критической величиной уровня значимости ( $p$ ) считали 0,05.

## Результаты

Среди обследованных больных БА у 78 (88%) пациентов методами кожного тестирования и определения антиген-специфического IgE (acIgE) подтверждена атопическая форма заболевания. При этом была выявлена сенсibilизация к бытовым, пылевым и бактериальным аллергенам, которая в большинстве случаев – 86,3% (69 человек) характеризовалась как поливалентная, а у 9 (13,6%) больных имела моновалентный характер. Длительность заболевания варьировала у разных пациентов от 1 мес до 34 лет. У 18 пациентов отмечался недавний дебют БА, проявившийся в течение 6 мес, предше-

ствовавших включению в данное исследование, при этом длительность заболевания от 6 мес до 5 лет – у 38 человек, свыше 5 лет – у 32 больных.

На момент обследования 36 (40,9%) пациентов находились в межприступном периоде БА, в то время как у 52 (59,1%) больных отмечалось обострение заболевания легкой и средней тяжести. Согласно критериям достижения контроля над БА по Bateman (2007), контролируемое и частично контролируемое течение астмы отмечалось у 17 (19,7%) и 37 (41,5%) пациентов соответственно, тогда как 34 (39,4%) больных характеризовались отсутствием контроля БА на фоне базисной терапии и фенотипом нестабильного течения заболевания. Неконтролируемому течению БА соответствовал более продолжительный анамнез астмы, который у 29 (32,9 %) пациентов превышал 5-летний барьер.

Уровень общего IgE превышал нормативные значения у 78 пациентов с БА (табл. 1). Содержа-

тели нормы (см. табл. 1). Содержание IgE-аутоАТ в сыворотках больных БА было повышено в сравнении со здоровыми лицами и больными АР ( $p < 0,05$ ), за исключением аутоАТ к миозину у больных с легким интермиттирующим течением БА и АР. Следует отметить, что закономерности изменения уровня IgE-аутоАТ к различным АГ по мере утяжеления заболевания имели свои особенности.

Как видно из таблицы, достоверно высокие показатели IgE-аутоАТ обнаружены к коллагену VI типа у больных БА легкого (интермиттирующего) течения в сравнении с больными тяжелого и среднетяжелого течения заболевания. В то же время у больных с тяжелой астмой выявлены наиболее высокие показатели IgE-аутоАТ к миозину, которые достоверно превышали таковые при БА легкого и среднетяжелого течения ( $p = 0,02$ ). АутоАТ к кератину имели тенденцию к увеличению только в группе больных БА среднетяжелого течения. При

**Таблица 1. IgE-ответ к тканевым АГ у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания и групп сравнения**

Показатели	Уровень IgE-аутоАТ (МЕ/мл)					
	Легкая БА		Средняя БА	Тяжелая БА	АР	Здоровые
	интермит.	персист.				
Уровень общего IgE Ме (25%; 75%)	199 (125; 300)	127 (65; 255)	230 (130; 500)	280 (100; 1100)	280 (100; 1100)	55 (43; 215)
Кератин (M±σ)	1,91±0,48*	1,61±0,1*	2,8±0,96*	1,85±0,37*	1,2±0,05	1,3±0,04
Коллаген 6 (M±σ)	2,54±0,7*	1,81±0,1*	1,55±0,09*	1,42±0,02*	1,5±0,08	1,4±0,06
Эластин (M±σ)	1,63±0,32*	1,47±0,08*	1,35±0,03*	1,57±0,15*	1,2±0,01	1,2±0,01
Коллаген III (M±σ)	1,41±0,1*	1,44±0,07*	1,63±0,3*	1,42±0,06*	1,21±0,07	1,2±0,004
Миозин (M±σ)	1,66±0,14	2,02±0,2*	1,94±0,2*	3,92±0,7*	1,72±0,2*	1,6±0,1
Кол-во (n)	8	16	33	31	11	30

Примечание. \*  $p < 0,05$  – различия между группами пациентов БА, АР и здоровых лиц.

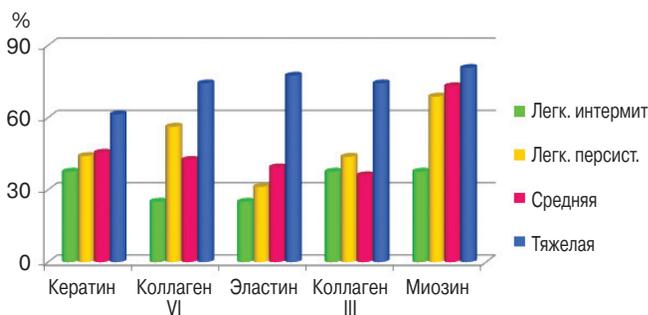
ние ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных БА было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц [3 (3; 14) пг/мл и 2 (1; 17) пг/мл соответственно]. У всех больных БА, независимо от тяжести течения, уровень ИЛ-4 варьировал в пределах 7 (5; 73) – 11 (5; 15,8) пг/мл и положительно коррелировал с уровнем общего IgE ( $r = 0,38$ ). В то же время у пациентов с БА тяжелого течения уровень ИЛ-10 был ниже [15 (8; 212) пг/мл] в сравнении с таковым при легкой и средней степени тяжести заболевания [24 (11; 246); 29 (8; 421) и 35 (8; 800) пг/мл соответственно], что может свидетельствовать о снижении регуляторных иммунных механизмов.

При исследовании аутореактивности нами изначально было оценено содержание IgE-аутоАТ к исследуемым тканевым АГ в сыворотках крови здоровых лиц, которое имело минимально детектируемый уровень и было принято нами за средние

этом уровень IgE-аутоАТ к эластину был выше при БА тяжелого течения в сравнении со среднетяжелым течением заболевания ( $p = 0,003$ ).

Частота повышенного содержания IgE-аутоАТ ко всем исследуемым АГ также возрастала по мере увеличения тяжести БА, достигая максимальных значений в группе больных с тяжелым течением (рис. 1): у 19 (61,3%) пациентов к кератину, у 23 (74,2%) – к коллагену III и VI типов, у 24 (77,4%) – к эластину и у 25 (80,6%) – к миозину. При этом статистически значимые различия между легким и тяжелым течением заболевания отмечались только по IgE-аутоАТ к миозину, эластину и коллагену III типа ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,01$ ;  $p = 0,05$  соответственно).

Обращают на себя внимание результаты, полученные при анализе выраженности противотканевого IgE-ответа в зависимости от длительности течения БА (табл. 2).



**Рис. 1.** Частота выявления (%) повышенного уровня IgE-аутоАТ к указанным на рисунке антигенам у больных БА разной степени тяжести

( $r=+0,34$ ;  $p=0,001$ ) у больных БА легкой персистирующей и средней степени тяжести.

Дальнейший анализ результатов показал, что частота встречаемости повышенного уровня IgE-аутоАТ к 4 из 5 АГ возрастала у пациентов с БА в стадии ремиссии заболевания (рис. 2) в сочетании с достоверным увеличением их уровня к кератину ( $7,65 \pm 0,23$  МЕ/мл;  $p=0,02$ ), эластину ( $1,51 \pm 0,06$  МЕ/мл;  $p=0,01$ ) и коллагену III типа ( $1,62 \pm 0,21$  МЕ/мл;  $p=0,001$ ). В то же время в стадии обострения заболевания уровень IgE-аутоАТ к кератину, эластину и коллагену III типа был снижен

**Таблица 2.** IgE-ответ к тканевым АГ у больных БА в зависимости от длительности течения заболевания

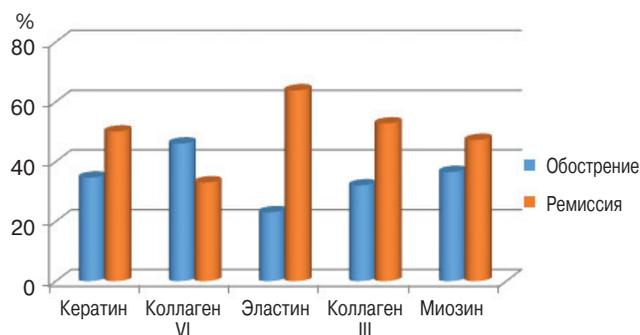
Антигены	Уровень IgE-аутоАТ [МЕ/мл, $M \pm \sigma$ ]			
	До 6 мес	6 мес – 5 лет	5–35 лет	p-level
Кератин	$1,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,06$	$3,2 \pm 0,5^*$	0,02
Коллаген VI	$1,5 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,1^*$	0,009
Эластин	$1,2 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,06^*$	$1,7 \pm 0,1^*$	0,03; 0,008
Коллаген III	$1,2 \pm 0,03$	$1,38 \pm 0,05^*$	$1,8 \pm 0,3^*$	0,03; 0,005
Миозин	$1,9 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,8^*$	0,008
Кол-во (n)	18	38	32	

Примечание. \* Различия между группами больных БА в зависимости от длительности течения заболевания.

Как видно из табл. 2, в группе обследованных пациентов с недавним дебютом заболевания, у которых диагноз БА был установлен в течение ближайших 6 мес, выявляется минимальное содержание IgE-аутоАТ ко всем исследуемым АГ, не превышающее нормативных показателей. Уровень IgE-аутоАТ к АГ эластина и коллагена III типа достоверно возрастает в сыворотках крови пациентов, страдающих БА с длительностью заболевания от 6 мес до 5 лет. Следует отметить, что содержание IgE-аутоАТ ко всем АГ в группе пациентов, страдающих БА более 5 лет, достоверно превышало таковое у больных с менее продолжительным стажем БА ( $p < 0,05$ ). Этот факт, по-видимому, отражает более длительную антигенную стимуляцию иммунной системы на фоне прогрессирующего текущего аллергического воспаления в бронхах.

Вклад IgE-аутоАТ в поддержание атопии подтверждается выявленными положительными корреляциями между уровнем общего IgE и содержанием IgE-аутоАТ к коллагену III типа ( $r=+0,3$ ;  $p=0,01$ ), эластину ( $r=+0,43$ ;  $p=0,009$ ) и миозину ( $r=+0,39$ ;  $p=0,007$ ) у больных астмой.

Кроме того, уровень ИЛ-4 прямо пропорционально коррелировал с уровнем IgE-аутоАТ к кератину ( $r=+0,4$ ;  $p=0,004$ ), эластину ( $r=+0,57$ ;  $p=0,01$ ), коллагену III типа ( $r=+0,6$ ;  $p=0,005$ ) и миозину



**Рис. 2.** Частота встречаемости (%) повышенного содержания IgE-аутоАТ к указанным на рисунке антигенам у больных БА в зависимости от фазы заболевания

и составил  $1,52 \pm 0,15$ ;  $1,36 \pm 0,08$  и  $1,33 \pm 0,04$  МЕ/мл соответственно. По-видимому, в период обострения заболевания противотканевые IgE-аутоАТ связывают АГ, формируя иммунные комплексы, вследствие чего в сыворотке крови определяется их сниженное содержание в сравнении с периодом ремиссии заболевания.

Спектр ранее известных заболеваний аутоиммунной природы относительно недавно был дополнен полиорганным синдромом, получившим название «IgG4-ассоциированная болезнь», которая характеризуется диффузной (IgG4-связанная болезнь Микулича) или очаговой (аутоиммунный

панкреатит, буллезный пемфигоид, сахарный диабет I типа) инфильтрацией пораженных органов и тканей лимфоплазмоцитарными клетками и последующим развитием выраженного фиброза [10, 11]. Характерным иммунологическим маркером данного процесса, в ряде случаев затрагивающего и бронхолегочную систему с развитием астмоподобного синдрома, является значительно повышенный уровень изотипа IgG4. Однако во всех исследованиях, в том числе при аутоиммунных заболеваниях, уровень антиген-специфических IgG4 не определяли. В этой связи определение IgG4-аутоАТ к исследуемым тканевым АГ у больных БА представляло для нас особый интерес (табл. 3).

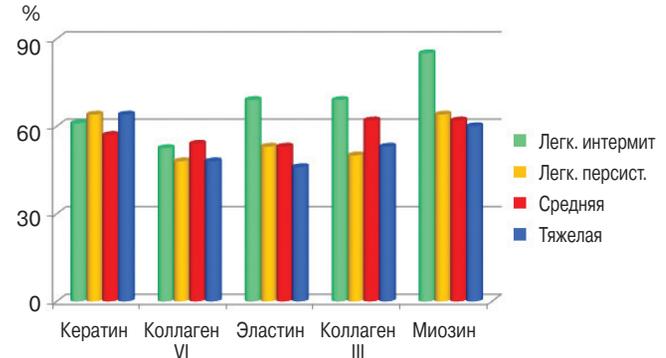


Рис. 3. Частота встречаемости (%) повышенного содержания IgG4-ауто АТ к указанным на рисунке антигенам у больных БА различной степени тяжести

Таблица 3. IgG4-ответ к тканевым АГ у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания

Антигены	Уровень IgG4-аутоАТ [нг/мл; Ме (25%; 75%)]					
	Легкая БА		Средняя БА	Тяжелая БА	АР	Здоровые
	интермит.	персист.				
Кератин	4375 (2600; 5220)	4780 (3540; 6460)	4380* (2840; 6260)	4150* (2090; 5650)	6659** (4300; 16620)	3150 (2725; 4070)
Коллаген VI типа	3880*, ** (2940; 4600)	5087* (2640; 5770)	3840*, ** (2940; 5940)	3200* (2540; 4500)	6500** (4540; 9120)	3040 (2000; 4100)
Эластин	5118 (3100; 6340)	4420** (2260; 6240)	4380 (2980; 7320)	3820* (2720; 5980)	6580** (3500; 16020)	3020 (2000; 3960)
Коллаген III типа	4480 (2980; 4780)	3620 (2420; 5130)	4060 (3000; 5800)	3720 (3000; 7140)	4080 (3020; 4740)	2540 (2360; 4100)
Миозин	4080 (2980; 4520)	4708 (2900; 6020)	4934 (2880; 5560)	3750* (2960; 5100)	4220 (2760; 4800)	2700 (2460; 4460)

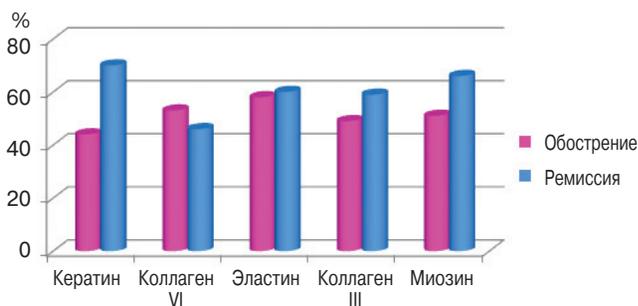
Примечание. \*  $p < 0,05$  – различия между группами больных БА с различной степенью тяжести; \*\*  $p < 0,05$  – различия между группами больных АР и БА.

Как видно из табл. 3, содержание IgG4-аутоАТ у больных БА было достоверно выше, чем в контрольной группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). При анализе показателей между группами больных БА различной степени тяжести было отмечено сниженное содержание данных аутоАТ ко всем антигенам у пациентов с БА тяжелого течения в сравнении с легким и средним течением заболевания ( $p < 0,05$ ), за исключением аутоантител к коллагену III типа. При этом у пациентов с легкой персистирующей БА отмечался наиболее выраженный IgG4-ответ к кератину и коллагену VI типа, а при среднетяжелом течении заболевания – к миозину. Содержание IgG4-аутоАТ к кератину, коллагену VI типа и эластину в группе сравнения у больных с АР значительно превышало показатели таковых у больных БА и здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Частота повышенного уровня IgG4 ауто-АТ (рис. 3) отличается теми же особенностями, что и их содержание, то есть характеризуется большей распространенностью среди пациентов с легким

интермиттирующим течением заболевания, за исключением аутоАТ к кератину и коллагену VI типа. При этом частота встречаемости IgG4-аутоАТ к миозину установлена у 73 (85%) пациентов, к коллагену III типа и эластину – у 40 (69%) пациентов с легкой БА и была значительно выше в сравнении с таковой у больных БА тяжелого течения: у 52 (60%;  $p = 0,01$ ), 46 (53%;  $p = 0,01$ ) и 40 (46%;  $p = 0,009$ ) человек соответственно.

При сравнении групп пациентов, находящихся в периоде ремиссии и обострения заболевания, достоверные различия ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,02$ ) отмечались в содержании IgG4-аутоАТ к АГ кератина, уровень и частота выявления которых существенно возрастали вне обострения заболевания (рис. 4). Так, содержание IgG4-аутоАТ к кератину в период обострения составило 3500 (1760; 5320) нг/мл, в то время как в период ремиссии – 4500 (3700; 6460) нг/мл. IgG4-аутоАТ к другим антигенам находились в пределах 3480–4060 нг/мл с тенденцией к повышению их содержания в период ремиссии.



**Рис. 4.** Частота встречаемости повышенного содержания IgG4-ауто АТ у больных БА в зависимости от фазы течения заболевания

Важно также отметить, что у больных БА средне-тяжелого и легкого течения содержание IgG4-ауто-АТ к кератину и миозину ( $r=+0,6$ ;  $p=0,01$ ), а также к коллагену VI типа ( $r=+0,7$ ;  $p=0,003$ ) положительно коррелировало с уровнем ИЛ-10, который является ведущим цитокином, переключающим В-лимфоциты на синтез IgG4-АТ.

### Обсуждение

Иммунный ответ, направленный на собственные структуры организма, рассматривается как важный компонент патогенеза не только истинных аутоиммунных, но и аллергических заболеваний. Данный феномен весьма широко обсуждается в зарубежной литературе [11, 12] и представляет собой один из эндогенных механизмов поддержания иммунопатологических процессов при хронических аллергических заболеваниях.

В проведенном нами исследовании выявлено наличие IgE-аутоАТ к некоторым тканевым АГ, входящим в состав цитоплазмы и межклеточного вещества структур бронхиального дерева, причем их содержание было заметно меньше асIgE к экзоаллергенам. При легком интермиттирующем течении заболевания IgE-аутоАТ определялись главным образом к коллагену VI типа ( $2,54 \pm 0,7$  МЕ/мл). Обращало на себя особое внимание увеличение уровня IgE-аутоАТ к миозину, которое достигало максимальных значений ( $3,92 \pm 0,7$  МЕ/мл) у 81% больных с тяжелым течением БА. Миозин, являясь структурным белком гладкомышечных клеток, оказался одним из наиболее значимых аутоантигенов в IgE-опосредованной аутореактивности при тяжелом и длительном течении БА.

Анализ полученных результатов показал, что у больных БА, находящихся в стадии ремиссии, содержание и частота повышенного уровня IgE-аутоАТ к кератину и коллагенам III и VI типов были выше в сравнении с таковыми у лиц с обострением заболевания, у которых их низкое содержание могло быть связано с формированием иммунных комплексов.

Другие исследователи также сообщали о циркулирующих аутоАТ к АГ бронхиального эпителия

и белкам клеточного матрикса – коллагенам и эластину, но это были прежде всего IgG-аутоАТ. Так, уровни аутоАТ, реагирующих на широкий спектр АГ, были значительно выше у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких, осложненных эмфиземой, чем у здоровых доноров, включая аутоантитела против коллагенов I, II и IV типов [13], коллагена V типа и эластина [14]. Основная функция белков клеточного матрикса заключается в поддержании структурной целостности легких. Поскольку деградация матриксных белков является признаком эмфиземы, они наравне с белками эпителиальных клеток бронхов являются перспективными кандидатами для выявления аутореактивности при БА тяжелого течения, в том числе ассоциированной с ХОБЛ.

Среди всех исследуемых IgG-аутоАТ наибольший интерес представляют выявленные нами аутоантитела IgG4 субкласса, количество и частота обнаружения которых были наиболее выражены при легкой БА и в период ремиссии заболевания в противоположность уровню IgE-аутоАТ. Выявленная нами положительная корреляция содержания IgG4-аутоАТ с ИЛ-10 свидетельствует о переключении регуляторных механизмов в сторону репаративных процессов в бронхолегочной ткани при БА у этих пациентов. При этом у больных тяжелой формой БА, особенно при обострении процесса, уровень IgG4-аутоАТ снижался, что косвенно свидетельствовало о недостаточности функции Трег-клеток.

Обращает на себя внимание повышенное содержание IgG4-аутоАТ у больных АР, средний уровень которых к кератину, коллагену VI типа и эластину значительно превышал показатели таковых у больных БА. Известно, что процессы ремоделирования на ранних этапах течения заболевания БА начинаются уже у детей и протекают параллельно с персистирующим бронхиальным воспалением. Несмотря на разную локализацию патоморфологических изменений при АР и БА, процессы воспаления рассматриваются как единый патологический процесс, который затрагивает респираторный тракт на различном уровне. При этом меньшая выраженность локальной деструкции субэпителиальных тканей при АР, по-видимому, сопровождается более полноценным иммунорегуляторным механизмом с повышенным синтезом IgG4-аутоАТ. По-видимому, выработка IgG4-аутоАТ может свидетельствовать не только об активности регуляторного звена иммунитета, но и о запуске процесса ремоделирования в тканях бронхолегочной системы.

Хронический воспалительный процесс при БА, способствующий формированию аутоиммунитета, может быть представлен следующим образом. Классический путь Th2 приводит к высвобождению ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13, рекрутированию эозинофи-

лов, лимфоцитов и способствует переключению класса IgG на IgE. Активация эозинофилов и их дегрануляция сопровождаются высвобождением эозинофильной пероксидазы (ЭПО) и других медиаторов, привлекающих лимфоциты в подслизистую оболочку. Аутореактивные лимфоциты, в небольшом количестве присутствующие в общем пуле привлеченных лимфоцитов, в условиях сниженной функции регуляторных клеток вызывают повреждение эпителия бронхов *in situ*.

Локализующиеся кластеры В-клеток с включенными АГ-презентирующими клетками (АПК) и Т-клетками (так называемые гранулемы [15, 16]), находящиеся в непосредственной близости от очага повреждения, продуцируют аутоантитела, в том числе IgE-класса. Низкие уровни поликлональных IgG-аутоАТ (таких как анти-ЭПО IgG и ANA), первично образованные в процессе воспаления, запускают индуцированный иммуноглобулинами цитолиз рекрутированных гранулоцитов, в том числе эозинофилов, высвобождающих эотаксин, тем самым увеличивая спектр собственных антигенов. Это в свою очередь приводит к премированию антигенами АПК и В-клеток и увеличению продукции аутоАТ *in situ* [5].

Таким образом, усиление IgE-опосредованного иммунного ответа к аутоАГ у больных БА тяжелого течения может отражать более глубокую степень альтерации бронхолегочной ткани, когда процесс хронического аллергического воспаления перестает ограничиваться эпителиальным монослоем и распространяется за пределы базальной мембраны с вовлечением гладкомышечного слоя слизистой бронхов.

#### Информация об источниках финансирования

НИР: № государственной регистрации АААА-А17-117120150027-5 (Раздел: Клинико-иммунологические особенности течения и роль факторов вирусно-бактериальной природы в формировании хронических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2011;242(1):205-219. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x.
- Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Takahashi N, Ichiwata T, Pawankar R. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org.* 2007;19:178-184. DOI: 10.1027/0838-1925.19.5.178.
- Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, Kudrman J, Roche WR. Markers of eosinophilic inflammation and tissue remodelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:43-51. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.x.
- Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Петрова МА (ред.). Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Нордмед-Издат., СПб., 2011:344 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Petrova MA (red.). *Mnogolikaia bronhial'naiia astma, diagnostika, lechenie i profilaktika.* Nordmed-Izdat., SPb., 2011:344 (In Russ.)].
- 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.
- Kariyawasam M, Semitekolou DS, Robinson, Xanthou G. Activin-A: A novel critical regulator of allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy.* 2011; 41(11):1505-1514. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03784.x.
- Nahm DH, Lee YE, Yim EJ, Park HS, Yim H, Kang Y et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1536-1539. DOI: 10.1164/rccm.200201-0090C.
- Samoylikov P, Gervazieva V, Kozhevnikov S. Association between autoimmune reactions and severity of atopic dermatitis in children with herpes virus infection. *World Allergy Organization Journal.* 2013;6(1):8. DOI: 10.1186/1939-4551-6-8.
- Конищева АЮ, Самойликов ПА, Штерншис ЮА, Гervазиева ВБ. Определение IgG-антител к тканевым антигенам у больных аллергическими заболеваниями. *Аллергология и иммунология.* 2009;10(1):17-22 [Konishcheva AYU, Samoylikov PA, Shternshis YuA, Gervaziyeva VB. *Opredeleniye IgG-antitel k tkanevym antigenam u bol'nykh allergicheskimi zabolevaniyami.* *Allergologiya i immunologiya.* 2009;10(1):17-22 (In Russ.)].
- Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 2006;41(7):613-625. DOI: 10.1007/s00535-006-1862-6.
- Казанцева ИА, Лищук СВ. IgG4-связанная склерозирующая болезнь. *Архив патологии.* 2011;73(3):40-43 [Kazantseva IA, Lishchuk SV. *IgG4-svyazannaya skleroziruyushchaya bolezn'.* *Arkhiv patologii.* 2011;73(3):40-43 (In Russ.)].
- Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00689.
- Packard TA, Li QZ, Cosgrove GP, Bowler RP, Cambier JC. 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.
- Brandsma CA, Kerstjens HA, Geerlings M, Kerkhof M, Hylkema MN, Postma DS 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.
- Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol.* 2005;36(7):710-717. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.05.011.

16. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M, Strollo DC, Larkin A, Yousem SA. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:501–507. DOI: 10.1164/rccm.201203-0476OC.

Статья поступила 28.12.2018 г., принята к печати 30.01.2019 г.  
Рекомендована к публикации Л.В. Лусс

#### Информационная страница

Гервазиева Валентина Борисовна, ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией аллергодиагностики.

Конищева Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, в.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

Самойликов Павел Владимирович, кандидат медицинских наук, с.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

Магаршак Ольга Олеговна, кандидат медицинских наук, с.н.с. лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний.

Мазурин Светлана Александровна, кандидат биологических наук, в.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

Сверановская Валерия Вениаминовна, кандидат медицинских наук, в.н.с. лаборатории аллергодиагностики.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

## IgE AND IgG4-AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Gervazieva V.B., Konishcheva A.Yu., Samoilikov P.V., Magarshak O.O., Mazurina S.A., Sveranovskaya V.V.

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; 5 a, Maliy Kazenniy per., Moscow, 105064, Russia

**Key words:** autoreactivity, IgE-, IgG4-autoantibodies, bronchial asthma, AH keratin, collagens type III and VI, myosin, elastin

**The aim.** Special interest has been recently noted in the autoreactivity as one of the mechanisms of bronchial asthma (BA) pathogenesis. The purpose of the study was to determine levels of IgE- and IgG4-autoantibodies (autoAbs) to tissue antigens (Ag) — keratin, collagen III and VI types, myosin and elastin using adapted ELISA method in blood serum of 88 patients with bronchial asthma (BA) of different severity and clinical course.

**Results.** We determined that in patients with BA the quantitative levels and frequency of IgE-autoAbs to all those Ags were significantly enhanced and were more prominent in severe (59–81%) than in mild and moderate BA ( $p < 0.05$ ) and were decreased during BA exacerbation. We also found increased frequency of detection and higher levels of IgE-Abs in long-term disease natural course (more than 5 years). The levels of IgG4-Abs to all listed Ags in patients with asthma was also enhanced compared with healthy people, but its levels oppositely decreased as the disease severity worsened. The frequency of elevated IgG4-autoAbs had higher prevalence among patients with mild BA. Direct correlation between the IgG4-autoAbs and IL-10 in the serum of patients with BA mild and moderate severity was indicated.

**Conclusions.** IgE-autoAbs, when detected in patients with asthma, reflect the degree of lung tissue alterations and correlate with the disease severity, while IgG4-autoAT could indicate the functional activity of immune regulatory mechanisms.