

DOI 10.33920/MED-12-2107-02
УДК 615.10.10.02

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

М.В. Антоненко

ООО «НПК «Биотех», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Статья содержит информацию, изложенную в открытой печати по итогам исследований клинической эффективности рекомбинантного интерлейкина-2. Ронколейкин обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой природы, активирует процессы репарации и регенерации тканей, способствует адекватному взаимодействию иммунной, эндокринной и нервной систем. Интерлейкин-2-регуляторный пептид, который является фактором активации, пролиферации и дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, натуральных киллеров, моноцитов / макрофагов, дендритных и олигодендроглиальных клеток; предохраняет активированные Т-клетки от преждевременной гибели (апоптоза) и восстанавливает процессы иммунологической толерантности.

Ключевые слова: рекомбинантные цитокины, иммунитет, интерлейкин-2

RECOMBINANT CYTOKINES IN THE PRACTICE OF THE THERAPIST

M. V. Antonenko

LLC " NPK «Biotech», St. Petersburg, Russia

Abstract. The article contains information presented in the open press based on the results of studies of the clinical efficacy of recombinant interleukin 2. Roncoleukin provides immune protection against tumor cells, pathogens of viral, bacterial and fungal nature, activates the processes of tissue repair and regeneration, promotes adequate interaction of the immune, endocrine and nervous systems. Interleukin-2 is an activation, proliferation and differentiation factor for T- and B-lymphocytes, T-regulatory cells, natural killer cells, monocytes / macrophages, dendritic and oligodendroglial cells; protects activated T cells from premature death (apoptosis) and cancels immunological tolerance.

Keywords: recombinant cytokines, immunity, interleukin 2

For correspondence: *Маргарита Валентиновна Антоненко, e-mail: m.antonenko.biotech@mail.ru
www.biotech.spb.ru*

Примечание. ИЛ — интерлейкин, Т-клетки-Т-лимфоциты,

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рекомбинантные цитокины известны как эффективные средства нормализации иммунного ответа и как единственные в некоторых случаях средства терапии рака почки и меланомы. Рекомбинантные цитокины используются для того, чтобы

воздействовать на стволовые клетки с целью стимуляции кроветворения, необходимость и значимость их безусловна [1].

В медицинской практике наиболее широко используются рекомбинантные интерлейкины-1, -2, интерфероны-α. Интерлейкины объ-

единяют следующие общие свойства:

- Интерлейкины синтезируются клетками иммунной системы.
- Интерлейкины активны уже при низких концентрациях.
- Интерлейкины служат медиаторами иммунных и воспалительных реакций, обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью.
- Интерлейкины действуют как факторы роста и дифференцировки клеток; образуют регуляторную сеть [2]; обладают полифункциональной активностью [3].

ИЛ-2 и его рекомбинантный аналог Ронколейкин® играют роль центрального регуляторного цитокина, который определяет тип и длительность иммунного ответа, принимая участие в реакциях приобретенного и врожденного иммунитета.

Если рассматривать иммунобиологическую роль ИЛ-2, то она заключа-

ется в определении типа и длительности иммунного Th-ответа за счет контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток-мишеней. Цитокиновая регуляция функций клеток-мишеней ИЛ-2 осуществляется по аутокринному, паракринному или эндокринному механизмам [3].

Клетками-мишенями для действия ИЛ-2 являются Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, на которых экспрессируются специфические мембранные рецепторы.

Дефицит ИЛ-2 — серьезное патологическое состояние. Он приводит к недостаточности функционирования иммунной системы — от транзиторной до тотальной. Иммунодефицит ИЛ-2 не поддается коррекции традиционными иммуномодуляторами или индукторами синтеза цитокинов из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы [4].

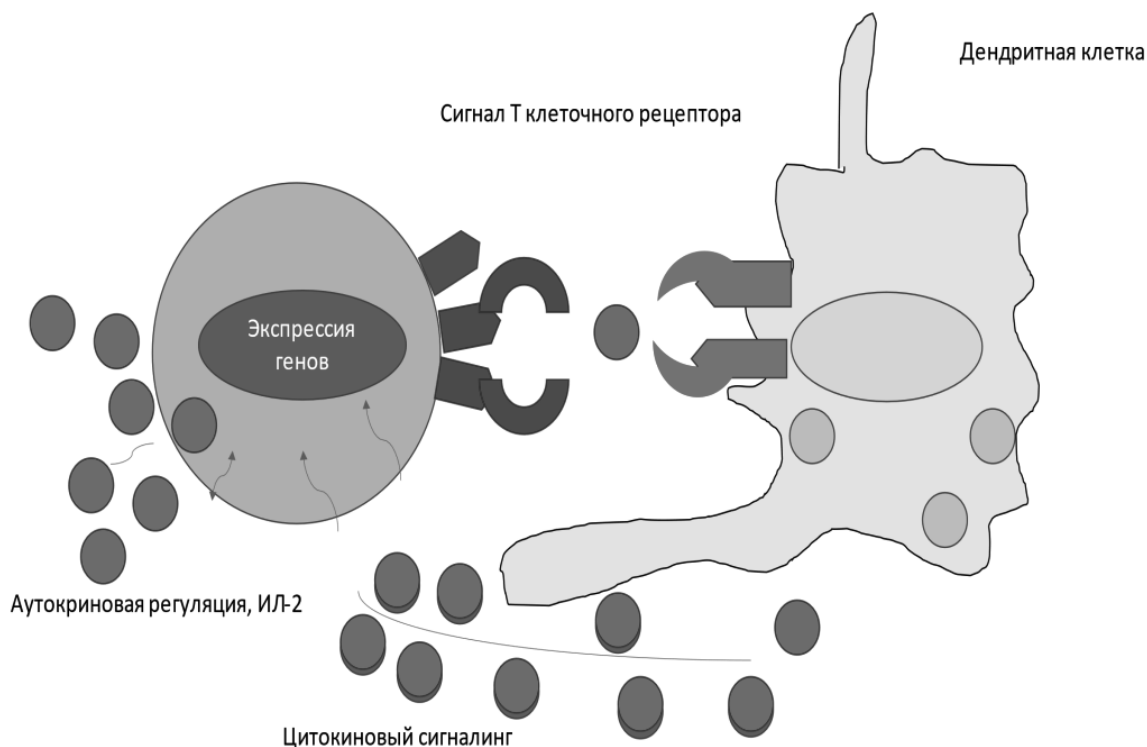


Рис. 1. Иммунорегуляторная роль интерлейкина-2 (рисунок Гизингер О. А.)
Примечание. ИЛ-2 — интерлейкин-2, APC — антигенпредставляющая клетка, TCR — T-клеточный рецептор

Устранение дефицита ИЛ-2 введением его препаратов (Ронколейкин®) нормализует следующие процессы:

- распознавание антигенной детерминанты;
- усиливает пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток;
- усиливает продукцию цитокинов Т- и В-лимфоцитами цитокинов;
- повышает цитолитическую активность моноцитов, НК-натуральных киллеров;
- повышает функционально-метаболический потенциал гранулоцитов;
- способствует усилению продукции иммуноглобулинов М, G.

Изначально интерлейкин-2 рассматривался исключительно как ростовой фактор для культивируемых Т-клеток и был впервые получен генно-инженерным способом в 1983 году. Позднее ученые установили ведущую роль ИЛ-2 в стимуляции пролиферации Т-клеток и дифференцировке эффекторных и клеток памяти. Далее начались клинические испытания для оценки способности ИЛ-2 стимулировать противоопухолевый иммунный ответ у пациентов с меланомой, раком почек и другими, плохо поддающимися терапии опухолями [4].

Рекомбинантный ИЛ-2 был первым биологическим продуктом, полученным с использованием технологии рекомбинантной ДНК, разрешенный к введению онкобольным и ВИЧ-инфицированным пациентам для стимуляции Т-клеток. Его применение заложило основу использования рекомбинантных препаратов в биотехнологии и клинической медицине [5]. ИЛ-2 необходим для выживания и реализации супрессивных функций регуляторных Т-клеток (которые определяются как CD4+, Foxp3+, CD25+, CD127+), а отсутствие ИЛ-2

или нарушение его связи с рецептором проявляется численным и (или) функциональным дефицитом регуляторных Т-клеток, что является причиной аутоиммунных реакций [5].

Доказано, что интерлейкин-2 имеет решающее значение для поддержания функционирования клеток Treg: в отсутствие ИЛ-2 Т-супрессоры исчезают из периферических лимфоидных органов, по-видимому, потому что дефицит этого фактора роста приводит к апоптотической гибели клеток [6].

Рекомбинантным цитокином российского производства является препарат Ронколейкин®. Он выпускается в виде раствора для инфузий и подкожного введения: 0,25 мг/мл или 250 000 МЕ; 0,5 мг/мл или 500 000 МЕ; 1 мг/мл или 1 000 000 МЕ. Препарат может вводиться подкожно или внутривенно капельно.

В терапии каких заболеваний может быть использован рекомбинантный ИЛ-2? Это variabelный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит, острый перитонит, острый панкреатит, остеомиелит, эндометрит, тяжелая пневмония, сепсис, послеродовый сепсис.

Особого внимания заслуживает терапия туберкулеза легких с применением рекомбинантного интерлейкина-2. Как и когда в терапии туберкулеза используют рекомбинантный ИЛ-2 [7].

- Впервые выявленный инфильтративный деструктивный туберкулез легких.
- На этапе предоперационной подготовки при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулезе легких на фоне специфической полихимиотерапии.

Рекомбинантный ИЛ-2 проявил высокую клинико-иммунологическую активность в терапии таких заболеваний, как генерализованные и тя-

желые локализованные инфекции; инфицированные термические и химические ожоги; диссеминированные и местнораспространенные формы почечноклеточного рака.

Применение рекомбинантного ИЛ-2 в педиатрической практике. У детей с рождения ретрекомбинантный интерлейкин-2 может быть использован при следующих патологических состояниях: обычный переменный иммунодефицит; комбинированный иммунодефицит; острый перитонит; острый панкреатит; остеомиелит; тяжелая пневмония; бактериальный сепсис новорожденных; другие генерализованные и тяжелые локализованные инфекции.

КАК РАБОТАТЬ С РАСТВОРОМ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2?

Рекомбинантный интерлейкин-2 представляет собой прозрачную бесцветную или светло-желтого цвета жидкость. Необходимо всегда оценивать внешний вид раствора в ампулах, хотя при хранении при температуре от 2 до 8 °С возможно выпадение кристаллов натрия лаурилсульфата, которые должны растворяться при комнатной температуре в течение 30 мин. Для ускорения растворения можно наклонять ампулу, избегая резкого перемешивания жидкости и пенообразования.

Активный компонент препарата — рекомбинантный интерлейкин-2 человека, является полным структурным и функциональным аналогом

эндогенного интерлейкина-2, выделенного из клеток рекомбинантного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*; представлен восстановленной формой молекулы интерлейкина.

Как рекомендовано применять рекомбинантный интерлейкин-2 для детей?

Детям Ронколейкин® вводят внутривенно капельно. Схемы применения соответствуют схемам для взрослых. Препарат разводят в изотоническом растворе натрия хлорида для инъекций, табл 1

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИЛ-2

Ронколейкин® вводят 1 раз в сутки преимущественно внутривенно или подкожно с интервалами 1–3 дня. Для внутривенного введения препарат применяют в дозе от 0,25 до 2 мг. Препарат из ампулы переносят в 200–400 мл изотонического раствора натрия хлорида для инъекций. Инфузия осуществляется капельно со скоростью 1–2 мл/мин. Длительность 4–6 часов.

Иммунотерапию Ронколейкином® проводят после завершения неотложных и срочных оперативных вмешательств, направленных на устранение жизнеугрожающих последствий основного заболевания (травмы), санации и адекватного дренирования инфекционного очага.

При использовании методов эфферентной терапии рекомендуется вводить Ронколейкин® после указанных процедур.

Таблица 1

Разовая доза препарата и объем изотонического раствора у детей зависит от возраста

Возраст	Доза препарата (мг)	Способ введения (в/в)
От 0 до 1 мес	0,1	30–50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида
От 1 мес до 1 года	0,125	100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида
От 1 года до 7 лет	0,25	200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида
От 7 лет	0,5	200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида
От 14 лет	0,5	400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида

Кортикостероидные препараты снижают активность Ронколейкина®, поэтому Ронколейкин® следует применять через 6–7 часов после введения кортикостероидов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Применение Ронколейкина® можно сочетать со всеми другими лекарственными средствами адекватной антибактериальной, дезинтоксикационной и симптоматической терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОНКОЛЕЙКИНА® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ

С момента регистрации препарата Ронколейкин® применяли в комплексном лечении тяжелой внебольничной и госпитальной пневмонии, послеоперационной пневмонии, пневмонии, возникающей после церебральных инсультов и тяжелых отравлений. Изучена эффективность Ронколейкина® в комплексном лечении атипичной пневмонии микоплазменной и хламидийной этиологии. В целом проведено 18 клинических исследований на базе различных клинических и исследовательских центров РФ, в которых приняло участие 920 пациентов. **Ронколейкин® применяют в виде 1–4 внутривенных капельных введений или подкожных инъекций по 0,5–1 мг (500 000–1 000 000 МЕ) с интервалом 24–72 часа.** Апробирован ингаляционный путь введения Ронколейкина® в лечении пневмонии. Цитокиноterapia Ронколейкином® в сочетании со стандартным лечением приводит к более раннему купированию симптомов интоксикации, объективных физикальных признаков болезни, более быстрой положительной рентгенологической динамике, снижению сроков достижения

клинико-лабораторной ремиссии, частоты остаточных проявлений и летальности, способствует уменьшению вероятности возникновения рецидивов и хронических форм заболевания. Включение Ронколейкина® в комплексное лечение пневмонии различной этиологии способствует сокращению сроков антибиотикотерапии и длительности госпитализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

История ИЛ-2 дает замечательные уроки о том, как концепции полностью меняются в ходе тщательных научных изысканий. Долгие годы ИЛ-2 считался основным фактором роста Т-лимфоцитов и был вовлечен в иницирование Th1 иммунных реакций. Результаты, полученные авторами на территории РФ, Кыргызстана, Казахстана [3, 4, 5], дают основания полагать, что ИЛ-2 поддерживает стабильную работу регуляторных Т-клеток в лимфоидных органах и тканях. Дополнение знаний в области биологии биологии ИЛ-2 стали основой новых терапевтических стратегий, использующих этот цитокин для подавления и нормализации иммунных реакций [9]. При использовании рекомбинантного ИЛ-2 следует учитывать способность ИЛ-2 воздействовать на различные субпопуляции клеток, многие из которых могут способствовать воспалительным реакциям и, таким образом, служить триггерами развития аутоиммунных заболеваний. Достижение оптимального баланса между активацией эффекторных и регуляторных Т-клеток также остается постоянной проблемой в терапевтическом применении этого интерлейкина-2.

В связи с острой актуальностью лечения внебольничной пневмонии иммунотерапия Ронколейкином®, проведенная на фоне стандартного лечения больных тяжелыми формами данного заболевания, сокращает хро-

ки достижения клинико-лабораторной ремиссии, купирует проявления дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, сокращает продолжительность лихорадочного периода; характеризуется четкой положительной рентгенологической динамикой у большинства больных. По итогам проведенных исследований можно сделать заключение о практически двукратном снижении летальности при данной патологии — в среднем с 30,85 до 14,55 %. При этом значительно снижается вероятность развития рецидивов и перехода заболевания в хроническую форму. Показано, что эффекты иммунотерапии более существенны при назначении препарата в фазе стабилизации инфльтрации [9].

Комплексные клинико-иммунологические исследования госпитальных и внебольничных пневмоний **у взрослых**, в том числе микоплазменной и хламидийной этиологии, а также пневмоний, возникающих при тяжелых экзогенных отравле-

ниях, продемонстрировали наличие у пациентов иммунодефицитного состояния комбинированного типа с гиперцитокинемией и преимущественной активацией Th²-лимфоцитов. При тяжелых формах внебольничных пневмоний период перехода фазы микробной агрессии в фазу начала стабилизации процесса воспаления сопровождается снижением абсолютного количества лимфоцитов, функциональной активности и количества CD3+ и CD4+ клеток, фагоцитарной активности гранулоцитов.

Проведенные исследования показали, что применение Ронколейкина® способствует нормализации воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови и приводит к восстановлению ранее сниженных показателей Т-клеточного звена иммунитета: наблюдается повышение абсолютного количества лимфоцитов, количества и функциональной активности Th-лимфоцитов, фагоцитарной и метаболической активности гранулоцитов, табл. 2.

Таблица 2

Сроки выздоровления в группах, получавших базовую и комплексную терапию рекомбинантным интерлейкином-2 (препаратом Ронколейкин®)

Количество пациентов, включенных в исследование из различных медицинских учреждений (по данным [9])	На какие сутки у пациентов наступало выздоровление, подтвержденное клинико-лабораторными исследованиями		Смертность пациентов (по итогам уточненного диагноза)	
	комплексная терапия + Ронколейкин®	контрольная группа	комплексная терапия + Ронколейкин®	контрольная группа
96 пациентов	7–9-е сутки	9–10-е сутки	Данные не представлены	Данные не представлены
121 пациент	17,19 ± 2,34 ПИТ 2,9	30,32 ± 3,64 суток ПИТ 5,2	Данные не представлены	Данные не представлены
212 пациентов	21,91 ± 1,45 суток	26,71 ± 1,44	13 %	26 %
60 пациентов	14,45 ± 0,46 суток	17,93 ± 0,45 суток	Данные не представлены	Данные не представлены
77 пациентов	16,43 ± 1,23 суток	20,45 ± 0,88 суток	Данные не представлены	Данные не представлены
17 пациентов	14,2 ± 0,67 суток	17,76 ± 0,35 суток	Данные не представлены	Данные не представлены
100 пациентов	11,05 ± 1,89 суток	16,23 ± 1,11 суток	Данные не представлены	Данные не представлены
77 пациентов	15,11 ± 2,14 суток	29,2 ± 5,45 суток	8,53 %	36,56 %

Окончание таблицы 2

30 пациентов	28,23±2,23 суток	26,25±5,84 суток	13,23 %	46,66 %
47 пациентов	16,67±1,67 суток	2,43±1,23 суток	8,31 %	30,21 %
21 пациент	17,22±1,33 суток	29,25±1,12 суток	18,2 %	40,23 %
86 пациентов	10,34 ±1,23 суток	7,14 ±1,2 суток	21,91 %	7,25 %
43 пациента	5,0±2,5 дня	7,0±2,7 дня	16,7 %	30,3 %

Примечание. $p < 0,05$ с использованием критерия χ^2 , ПИТ — палата интенсивной терапии

ОБСУЖДЕНИЯ И ВЫВОДЫ

Использование рекомбинантного цитокина интерлейкина-2 клинически и иммунологически обосновано. Схемы применения иммунотерапии Ронколейкином® при пневмониях у взрослых включают 2–5 внутривенных капельных введений по 0,5 мг (500 000 МЕ) на 400 мл изотонического раствора хлорида натрия [11]. Интервал между введениями состав-

ляет 48–72 часа. Препарат вводится в фазе стабилизации инфильтрации, обычно на 7–9-е сутки заболевания. Для предотвращения развития пневмонии у больных, перенесших церебральный инсульт: начиная с 5-го дня инсульта 2 п/к введения по 0,5 мг (500 000 МЕ) Ронколейкина® в наружную поверхность плеча здоровой руки. Интервал между инъекциями 48–72 часа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Xu L., Song X., Su L, Zheng Y., Li R., Sun J. New therapeutic strategies based on IL-2 to modulate Treg cells for autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2019 Jul; 72:322–329. doi: 10.1016/j.intimp.2019.03.064. Epub 2019 Apr 18
- Guoyan Cheng, Aixin Yu, Thomas R. Malek T-cell tolerance and the multi-functional role of IL-2R signaling in T-regulatory cells First published: 13 April 2011 <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01004.x>
- Цой О. Г., Макишев А. К., Цой Н. О., Рахимов С. К., Рытжанулы И. М. Иммуномодуляторы, обладающие прямым противоопухолевым действием // *Медицина Кыргызстана.* — 2019. — № 3. — С. 50–56.
- Никитина Т. Н. Стимуляция иммунного ответа препаратами цитокинов и их стандартизация. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова Российской академии медицинских наук. М., 2010.
- Токсикологическая безопасность применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека. Седьмая научн.-практ. конф. «Актуальные проблемы безопасности жизнедеятельности» (охрана труда, экология, валеология, защита человека в ЧС, токсикология, экономические аспекты БЖД). Т. 1. — Алматы: КазНТУ, 2005. — С. 355–357.
- Лобзин Ю. В. и др. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* — 2001. — № 1. — С. 33–45.
- Козлов В. К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин. — 2001. — С. 78.
- Жанкин Б. А. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита // *Vestnik KazNMU.* — 2017. — № 3 (2).
- Егорова В. Н., Бабаченко И. В., Гизингер О. А., Титов К. С. Лимфопения как показание к применению рекомбинантного интерлейкина-2 // *Терапевт.* — 2020. — № 8. — С. 32–36. DOI 10.33920/MED-12-2008-04

REFERENCES

1. Xu L., Song X., Su L, Zheng Y., Li R., Sun J. New therapeutic strategies based on IL-2 to modulate Treg cells for autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2019 Jul; 72:322–329. doi: 10.1016/j.intimp.2019.03.064. Epub 2019 Apr 18
2. Guoyan Cheng, Aixin Yu, Thomas R. Malek T-cell tolerance and the multi-functional role of IL-2R signaling in T-regulatory cells First published: 13 April 2011 <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01004.x>
3. Tsoi O. G., Makishev A. K., Tsoi N. O., Rakhimov S. K., Rytzhanuly I. M. Immunomodulators with direct antitumor action // *Medicine of Kyrgyzstan.* — 2019. — No. 3. — p. 50–56.
4. Nikitina T. N. Stimulation of the immune response by cytokine preparations and their standardization. Autoref. diss.... candidate of medical sciences. -I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 2010.
5. Toxicological safety of the use of recombinant interleukin-2 in humans. Seventh scientific conference. — practical conference «Actual problems of life safety» (labor protection, ecology, valeology, human protection in emergencies, toxicology, economic aspects of the Belarusian Railways). Vol. 1. — Almaty: KazNTU, 2005. — pp. 355–357.
6. Lobzin Yu. V. et al. Ronkoleikin®: immunotherapy of infectious diseases // *Immunopathology, allergology, infectology.* — 2001. — No. 1. — pp. 33–45.
7. Kozlov V. K. Modern immunotherapy in infectious pathology. Experience of clinical use of the drug Roncoleukin. — 2001. — С. 78.
8. Zhankin B. A. Ronkoleikin in the complex treatment of chronic osteomyelitis // *Vestnik KazNMU.* — 2017. — № 3 (2).
9. Egorova V. N., Babachenko I. V., Giesinger O. A., Titov K. S. Lymphopenia as an indication for the use of recombinant interleukin-2 // *Internat.* — 2020. — No. 8. — PP. 32–36. DOI 10.33920/MED-12 2008 04

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Маргарита Валентиновна Антоненко, руководитель отдела продвижения
ООО «НПК «БИОТЕХ»», e-mail: m.antonenko.biotech@mail.ru, тел. моб. +7 931 270 60 60
www.biotech.spb.ru

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Margarita Valentinovna Antonenko, Head of the Promotion Department
LLC " NPK «BIOTECH "" e-mail: m.antonenko.biotech@mail.ru, tel. mob. +7 931 270 60 60
www.biotech.spb.ru

Conflict of interest

The author declares that there is no conflict of interest.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ:

Тел.: (495) 274-2222 (многоканальный)

E-mail: podpiska@panor.ru

DOI 10.33920/MED-12-2107-03
УДК 616–057; 616.248

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

С. А. Бабанов, А. Г. Байкова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Российская Федерация, 443099

Введение. Профессиональная бронхиальная астма является комплексным и гетерогенным заболеванием. Разработка персонализированной тактики лечения и профилактики становится возможной во многом благодаря фенотипированию — выявлению маркеров, позволяющих объединять случаи профессиональной бронхиальной астмы со сходными клиническими, инструментальными, лабораторными проявлениями и возможным прогнозом в фенотипы.

Цель исследования — определение спирографических и иммунологических показателей и их сравнительный анализ при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Исследование проведено у 170 больных с различными фенотипами профессиональной бронхиальной астмы и 50 человек группы контроля. Спирографическую оценку внешней функции дыхания проводили на компьютерном спирографе с определением следующих показателей: форсированной жизненной емкости легких (FVC), форсированного выдоха в первую секунду (FEV1), модифицированного индекса Тиффно (FEV1/FVC), пиковой скорости форсированного выдоха (PEF), скорости форсированного выдоха при остатке 75 %, 50 %, 25 % форсированной жизненной емкости легких (MEF75 %VC, MEF50 %VC, MEF25 %VC). Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке определяли методом Манчини; IgE, С-реактивного белка и фибронектина — методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрации фибриногена определяли в плазме крови на автоматическом анализаторе — коагулометре. Уровни гаптоглобина определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом.

Результаты. Согласно полученным спирографическим и иммунологическим данным, фенотип «профессиональная бронхиальная астма — профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких» характеризуется наиболее значимым снижением спирографических показателей, а также индивидуальным профилем изменения уровней иммуноглобулинов, фибронектина и белков острой фазы воспаления по сравнению с другими изучаемыми фенотипами профессиональной бронхиальной астмы ($p < 0,001$).

Заключение. Динамическое определение спирометрических, иммунологических показателей, фибронектина и белков острой фазы воспаления у работников, находящихся в группе риска по формированию профессиональной бронхиальной астмы, может быть рекомендовано проводить один раз в шесть месяцев с после-