

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ СТЕРОИД- РЕЗИСТЕНТНОЙ АСТМЫ

Мачарадзе Д.Ш.,
Сепиашвили Р.И.

Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии, г. Москва

Резюме. В лекции приводятся данные об особенностях иммунных изменений при стероид-резистентной астме. Обсуждаются современные иммунологические подходы к терапии этой тяжелой формы заболевания. Несмотря на центральную роль глюкокортикостероидов как наиболее эффективных противовоспалительных препаратов, поиск путей воздействия на иммунные механизмы развития бронхиальной астмы является высокоперспективным. Рассматриваются результаты эффективности и безопасности цитокиновой терапии, анти-IgE-антител, специфических иммуномодуляторов и иммуносупрессирующих препаратов, использующихся в лечении стероид-резистентной астмы.

Ключевые слова: астма, стероид-резистентная астма, иммунологический подход к терапии астмы.

Macharadze D.Sh., Sepiashvili R.I.

IMMUNOLOGICAL APPROACH TO CORTICOSTEROID-RESISTANT ASTHMA TREATMENT

Abstract. The lecture concerns the immune changes in corticosteroid-resistant asthma. Modern immunological approaches to treatment of this severe disease are discussed. Despite the main role of glucocorticosteroids as the most effective anti-inflammatory preparations, the research into the ways of influence on the immune mechanisms of bronchial asthma is very promising. The article concerns efficacy and safety of cytokine therapy, anti-IgE-antibodies treatment, the application of immunomodulators and immunosuppressive preparations in steroid-resistant asthma. (*Med.Immunol.*, 2002, vol.4, N 4-5, pp 501-506)

Среди больных тяжелой формой бронхиальной астмы (БА) особую сложность представляют так называемые **стероид-резистентные астматики**, которых имеет место ряд объективных трудностей не только в интерпретации клинических данных, но и в выборе тактики лечения.

Хотя у большинства больных астма хорошо контролируется назначением только ингаляционных глюкокортикостероидов (иГк), стероид-резистентные астматики в ответ на прием системного курса Гк не проявляют желаемого бронхорасширяющего эффекта и улучшения клинического состояния. Так, 1-2% взрослых астматиков периодически нуждаются в пероральном приеме Гк для поддерживающей терапии заболевания [10, 21]. По другим данным, рефрактерность к системным Гк имеется у 24% боль-

ных с тяжелой БА [8]; среди детей такое течение болезни встречается реже [6, 14].

Возникает вопрос: стероид-резистентная астма (СРА) - это особая форма тяжелой астмы? Если да, то каковы ее патофизиологическая и иммунологическая характеристики?

Прежде всего остановимся на определении СРА, которое было дано J. Charmichael еще в 1981г. [9]:

Стероид-резистентная астма - это астма, при которой объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) не повышается более чем на 15% в ответ на ингаляцию β -агониста после 1 - 2 недельного приема больным преднизолона 40 мг в сутки.

Некоторые пациенты демонстрируют клинический и бронходилатирующий ответ на более высокие дозы Гк; это подтверждает тот факт, что стероидная резистентность - понятие относительное, и у больных имеется изменение, но не отсутствие чувствительности к стероидным гормонам [13, 14, 27].

Адрес для переписки:

Дали Шотаевна Мачарадзе

Тел.: (095) 407-70-88

Факс: (095) 407-95-00

Этиопатогенез СРА

Тяжелая форма БА характеризуется морфологическими и структурными особенностями, которые, главным образом, сводятся к утолщению базальной мембраны, гибели эпителиальных клеток, накоплению большого количества слизистых пробок в просвете бронхов и гипертрофии гладких мышц [10, 14, 17, 21]. Связь более выраженной депозиции субэпителиального коллагена и СРА не подтверждена [14].

У стероид-резистентных астматиков не выявлено существенных изменений фармакологических параметров экзогенно вводимых Гк, а также наличия аутоантител к липокортину [1, 3, 12, 14, 22, 25]. С точки зрения молекулярных основ действия Гк высказывается предположение о преобладании альтернативных и малоактивных форм глюкокортикоидных рецепторов типа β [16]; по последним данным, у больных СРА нарушено ацетилирование гистона даже при наличии нормального уровня ядерной транслокации глюкокортикоидных рецепторов [10, 25].

БА связана с постоянной активацией Th2-клеток и избыточной продукцией цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс. У астматиков, чувствительных и резистентных к Гк, не найдено иммунопатологических изменений в количестве CD4⁺, CD8⁺ и HLA-DR⁺ клеток [8]. Однако, по данным *in vivo* [11], одно-недельный курс терапии преднизолоном 40 мг приводит к достоверному снижению количества HLA-DR⁺CD3⁺ клеток периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных со стероидной чувствительностью, тогда как такое лечение не влияет на уровень активированных Т-клеток у стероид-резистентных астматиков.

У больных СРА выявлено достоверное повышение экспрессии мРНК IL-2 и IL-4 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости; после перорального приема преднизолона в течение одной недели у стероидочувствительных больных отмечено повышение уровня мРНК IFN γ и снижение IL-4 [18].

По последним данным, в развитии тяжелой БА, рефрактерной к терапии Гк, существенную роль играют нейтрофилы, количество которых повышается у больных, находящихся в астматическом статусе [17]. Следует сказать, что в нормальных условиях в дыхательных путях нейтрофилов находят редко; эти клетки при непосредственном участии молекул адгезии и хемоаттрактантов играют важную роль в очищении легких от поврежденного эпителия [12]. Показано, что Гк тормозят апоптоз нейтрофилов, тогда как апоптоз эозинофилов ускоряют [12]. Повышению притока и активности нейтрофилов - клеток, относительно резистентных к действию Гк, может способствовать IL-8. Было показано, что концентрация свободного IL-8 в сыворот-

ке крови и биоптате бронхиальной ткани достоверно выше у больных, резистентных к гормонотерапии, тогда как у здоровых лиц и больных с легкой БА его практически не удавалось определить [24]. Основными источниками продукции IL-8 являются полиморфно-ядерные лейкоциты, а также фибробласты, эпителиальные и тучные клетки. У больных муковисцидозом лечение макролидами способствовало снижению уровня IL-8, высвобождающегося из эпителиальных клеток бронхов [6].

У больных, не чувствительных к Гк, после двухнедельного курса лечения преднизолоном 30 мг в сутки неадекватно супрессировался уровень экспрессии мРНК IL-5 и сывороточного эозинофильного катионного протеина, т.е. эозинофильная активация и аллергическое воспаление [8].

Снижение уровня кортизола в результате экспозиции аллергенов приводит к повышению экспрессии IL-13, который непосредственно влияет на уровень глюкокортикоидных рецепторов типа β [16].

Гиперпродукция IgE и ряда цитокинов (IL-3, -4, -5, TNF α и др.), а также низкий уровень IFN α , характерные для БА, облегчают инфицирование хламидийной инфекцией и способствуют персистенции возбудителя в дыхательных путях [4, 15]. Существуют противоречивые данные, подтверждающие роль *Chl. pneumoniae* в патогенезе БА. Считается, что у больных БА и хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) лечение Гк приводит к повышению титра антител к *Chl. pneumoniae* [15], а добавление гидрокортизона сукцината вызывает повышение роста этих микроорганизмов *in vitro* [28]. Исследования, проведенные среди больных СРА, показали значительное улучшение течения заболевания и уменьшение потребности в суточной дозе Гк после трехмесячного курса терапии макролидами [4].

Плохой клинический ответ на терапию Гк у больных БА может быть в ряде случаев объяснен таким фактором, как *низкая приверженность* выполнению рекомендаций врача, когда больной не принимает препарат (или принимает его в недостаточной дозе) и/или другими факторами [14, 21].

Маркеры воспаления (определение уровня эозинофильного катионного протеина и NO) могут помочь в уточнении эффективности терапии, однако последующие исследования не подтвердили эффективность такого подхода [14].

Необходимо проведение тщательного обследования больных с тяжелой формой БА для исключения альтернативных диагнозов, таких как ХОБЛ, синдром Чардж-Стросса, аллергический аспергиллез, иммунодефицит у детей и т.д. [14, 21, 27].

Ниже мы приводим перечень спектра основных заболеваний, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику у больных с предполагаемым диагнозом СРА (табл. 1).

Табл. 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ, С КОТОРЫМИ СЛЕДУЕТ ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬ СРА

У ДЕТЕЙ
Аспирация инородного тела
Муковисцидоз
Облитерирующий бронхиолит
Бронхомаляция
Дисфункция голосовых связок
Гипервентиляционный синдром
Дефицит иммуноглобулинов
Гастрозофагально-рефлюксная болезнь
Первичная цилиарная дискинезия
У ВЗРОСЛЫХ
Гипервентиляционный синдром
Психические заболевания
Дисфункция голосовых связок
Муковисцидоз
Инородное тело
Трахеобронхомаляция
Врожденный порок сердца
Бронхиальный амилоидоз
Гастрозофагально-рефлюксная болезнь
Аллергический бронхолегочный аспергиллез
ХОБЛ
Обструктивное ночное апноэ
Бронхоэктазы
Обструктивный бронхиолит
Синдром Чардж-Стросса
Дефицит α 1-антитрипсина

Иммунологический подход к терапии СРА

Как известно, в супрессии аллергического воспаления центральное место занимают Гк, однако при тяжелой БА они бывают недостаточно эффективными, а побочные явления - существенно выраженными. Исследования последних лет позволили разработать ряд новых препаратов, способных влиять не только на текущий воспалительный процесс, но и на иммунологические механизмы развития БА. Такой подход к терапии БА включает попытку воздействия на активацию Т-клеток, баланс Th-популяции с целью предотвращения или ингибирования экспрессии цитокинов, производных Th2- лимфоцитов, и блокирования эффекта этих цитокинов на IgE и эозинофилы [23]. Научные достижения в технике синтеза и производства моноклональных антител, синтетических пептидов и химических соединений малых молекул повысили роль специфических ингибиторов иммунных процессов при аллергическом воспалении.

Клинические испытания некоторых иммуномодуляторов при БА уже закончены, и в литературе приводится немало данных об их эффективности и безопасности, в основном у взрослых больных [23, 26]. Ряд экспериментальных исследований следует продолжить на большом клиническом материале и при более длительном сроке наблюдения за больными.

Остановимся на некоторых результатах иммунологического подхода к терапии тяжелой формы БА, полученных на сегодня.

Поскольку содержание IFN γ обратно коррелирует со степенью тяжести БА [5, 18], следовало бы ожидать определенной эффективности введения этого цитокина больным СРА, тем более, что некоторые иммунологические тесты указывают на повышение чувствительности клеток к Гк в присутствии IFN γ [7]. В исследовании [5], подкожные инъекции стероид-резистентным больным IFN γ не оказали влияния на функциональные показатели легких и проводимую терапию Гк, несмотря на достоверное снижение количества циркулирующих эозинофилов в крови. В другой работе [7] описывается у больной с клинически выраженной СРА и эозинофилией крови слабый эффект высокой дозы иГк, зафирлукаста и циклоспорина А; при иммуногистохимическом исследовании костного мозга было выявлено повышение экспрессии мРНК IL-3, -5, GM-CSF, а в крови - высокий уровень IL-5. Назначение пациенту препарата IFN γ - Роферона способствовало улучшению симптомов БА и нормализации уровня эозинофилов периферической крови [7].

В другом исследовании [23] назначение больным СРА **анти-CD4-моноклональных антител** в однократной дозе привело к снижению уровня этой субпопуляции циркулирующих лимфоцитов, а также к улучшению показателей пикфлоуметрии, но достоверного влияния препарата на симптомы БА выявлено не было. Сегодня такая цитокиновая терапия находит более широкое применение в лечении больных с рассеянным склерозом и коллагенозным артритом.

Недавнее исследование эффективности **анти-IL-5-моноклональных антител** при тяжелой БА не показало достоверного влияния препарата на клиническую симптоматику болезни и функциональные параметры легких, несмотря на документированное снижение у больных количества циркулирующих эозинофилов крови в процессе проводимой терапии [18, 23].

Хотя IL-10 является цитокином Th2-клеток, но он проявляет противовоспалительное действие; показано повышение экспрессии данного цитокина в альвеолярных макрофагах при использовании Гк [23]. В экспериментальных условиях назначение IL-10 приводило к снижению уровня IgE, аллерген-индуцированной поздней астматической реакции и

аккумуляции эозинофилов в дыхательных путях [23].

В настоящее время разработаны и проходят экспериментально-клинические испытания ингибиторы TNF α .

Новая концепция лечения БА - **анти-IgE-терапия** - специфическое воздействие на аллергический компонент патогенеза БА - позволяет блокировать IgE-рецепторы клеток и тем самым снизить уровень свободно циркулирующего общего IgE. Уже получены результаты клинических испытаний рекомбинантных человеческих анти-IgE-антител (rh μ Mab-E25, Xolair, Omalizumab) у больных БА [19, 23]. Эффективность препарата была выше в группе больных с тяжелой формой заболевания, у которых удалось значительно снизить суточную дозу Гк [19]. Очень важно, что в процессе терапии у больных не наблюдалось развития анафилактикоидных реакций.

Специфические ингибиторы Т-клеточной активности, без сомнения, должны иметь более выраженный иммуномодулирующий эффект при аллергическом воспалении. Возможная иммунопатологическая роль Th2 клеток при БА доказывается тем фактом, что IL-4, -5, -13 оказывают стимулирующее действие на продукцию IgE, а также влияют на активацию эозинофилов [23, 26]. Препараты этого ряда находятся в стадии экспериментальных исследований. Лишь один представитель ингибиторов активности Th2-клеток - **суплатаст тозилат** - уже прошел клинические испытания в Японии, в том числе у больных СРА [26].

Суплатаст тозилат - селективный Th2-ингибитор, который оказывает супрессирующее действие на уровень IL-4 и -5, за счет чего снижается уровень эозинофилов в дыхательных путях и бронхиальная гиперчувствительность [26]. В исследовании Tamaoki et al. проводилась оценка терапевтической эффективности суплатаст тозилата в дозе 100 мг три раза в сутки per os у 85 больных со средней и тяжелой БА, принимавших >1500 мкг беклометазона дипропионата [26]. Через 4 недели после приема препарата у больных СРА удалось вдвое снизить дозу Гк и достичь улучшения функциональных показателей легких; в процессе проводимой терапии отмечено также значительное уменьшение уровня эозинофильного катионного протеина и общего IgE в крови.

Возможность снижения дозы пероральных Гк на фоне **иммуносупрессирующих препаратов, таких как метотрексат, циклоспорин А, золото** показано во многих исследованиях, но широкого применения в клинической практике они не нашли из-за высокой токсичности и многих побочных явлений [2, 20, 23, 29]. Использование этих препаратов действительно способствовало снижению дозы пероральных стероидов, однако их противовоспалительный эффект не был связан с торможением активности клеток воспаления [2, 18].

Циклоспорин А - ингибирует рост Т-клеток, высвобождение IL-2, -5, а также гистамина из базофилов. У больных СРА, принимающих циклоспорин А в низких дозах, улучшались легочные показатели и удавалось снизить дозу стероидных Гк более чем на 60%, однако препарат имел много побочных эффектов, что значительно ограничивало его применение, особенно в педиатрической практике [18].

Метотрексат - антагонист фолата, в низких дозах (5-25 мг в сутки) является малотоксичным; его прием позволяет на 35% у взрослых и на 50% у детей снизить дозу преднизолона по сравнению с плацебо [2]. В мета-анализе, включающем 12 исследований, по данным 7 из них, лечение больных СРА метотрексатом способствовало снижению дозы пероральных Гк более чем на 15% (в группе плацебо - 39,6%) [2].

Для проявления стероидосберегающего эффекта метотрексат следует принимать не менее 3 месяцев [29]. Следует подчеркнуть, что противовоспалительный эффект препарата при БА не доказан: установлено, что количество эозинофилов, тучных клеток, а также уровень IL-5 в периферической крови и бронхиальном биоптате не меняется в процессе проводимой терапии [2]. У метотрексата не выявлен также протективный эффект на бронхиальную гиперчувствительность (возможно, из-за сохраняющегося высвобождения аденозина); in vitro показано отсутствие ингибирующего свойства препарата на синтез IL-1, -2, -4, -8 в Т-клетках [29].

Считается, что метотрексат и циклоспорин А оказывают неспецифический иммуносупрессирующий эффект на активность Т-клеток посредством модулирования в большей степени клеточной функции, чем уровня самих клеток воспаления [23].

Другой иммуносупрессант - **тролеандомицин** - эффективен только в сочетании с **метилпреднизолоном** (но не преднизолоном), однако он также не влияет на дыхательную и бронхиальную гиперчувствительность у больных тяжелой БА [23]. Показано, что комбинированное применение этих двух препаратов позволяет снизить дозу системных стероидов; достаточно много токсических побочных явлений ограничивает их широкое клиническое применение.

Небулизированный лигнокаин, внутривенный иммуноглобулин также были использованы в некоторых клиниках для терапии больных СРА, однако необходимо проведение дальнейших плацебо-контролируемых исследований для доказательства их безопасности и эффективности [10].

Макролиды стали использовать в терапии больных СРА после того как многими исследованиями была подтверждена роль инфицирования Chl. pneumoniae в патогенезе тяжелой формы БА. Считается, что течение заболевания у таких больных характеризуется плохим ответом на бронходилати-

рующую терапию и наличием эпизодов тяжелых обострений БА, несмотря на прием Гк. Hahn и соавт. описали клинические случаи стероид-резистентного течения БА у трех больных в возрасте 13 - 65 лет, инфицированных *Chl. pneumoniae*, что подтверждалось серологическими тестами (повышением титра IgM- или IgG-антител к антигенам хламидий) [15]. Включение макролидов (азитромицина в дозе 1000 мг 1 раз в неделю или кларитромицина 500 мг два раза в день в течение 6-16 недель) в терапевтический комплекс позволило полностью отменить у больных Гк и стабилизировать течение болезни на протяжении длительного времени [4].

Генная терапия - трансфер глюкокортикоидных рецепторов эпителиальных клеток - может привести к супрессии транскрипционных факторов, опосредующих транскрипцию генов; такой подход к терапии больных СРА возможен в будущем [22].

Несомненно, лечение больных тяжелой формой БА представляет сложную и актуальную проблему современной медицины. Весьма существенную роль при этом играет правильная диагностика болезни, а также назначение больному оптимальной антиастматической терапии с использованием современных препаратов, позволяющих применять как можно более низкие дозы Гк. Иногда мы имеем дело с побочными явлениями Гк, когда трудно оценить пользу самой гормональной терапии, что еще раз подтверждает факт необходимости поиска новых путей эффективного лечения больных СРА.

Список литературы

1. Мачарадзе Д.Ш., Петриченко И.Е., Балаболкин И.И., Юхтина Н.В. Значение особенностей рецепторного связывания глюкокортикостероидов лимфоцитами для выбора оптимальной гормонотерапии детей с бронхиальной астмой. // Педиатрия. 1993; 5: 26-29.
2. Aaron S., Dales R., Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomised clinical trials. // Respir Med. 1998; 92: 1059-1065.
3. Adcock I., Lane S., Brown C. et al. Abnormal glucocorticoid-receptor -activator protein 1 interactin in steroid-resistant asthma. // J Exr Med. 1995; 182: 1951-1958.
4. Black P., Scicchitano R., Jenkins C. et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. // Eur Respir J. 2000; 15: 254-259.
5. Boguniewicz M., Schneider L., Milgrom H. et al. Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant interferon-gamma. // Clin Exp Allergy 1993; 23: 785-790.
6. Bush A., Tiddens H., Silverman M. Clinical implications of inflammation in young children. // Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: S11-S14.
7. Gratz S., Palca A., Schmitz M., Simon H.-U. Interferon- α : eine neue erfolgversprechende Therapie-möglichkeit bei kortikosteroidresistenten Asthma bronchiale. // Allergologie. 2000; 10: 485-489.
8. Chan M., Leung D., Szeffler S., Spahn J. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. // J Allergy Clin Immunol. 1998;101: 594-601.
9. Charmichael J. Paterson I., Diaz P. et al. Corticosteroid resistance in chronic asthma. // Br Med J. 1981; 282; 1419-1422.
10. Chung K. Severe difficult asthma. The 3rd triennial world asthma meeting. July 13, 2001, E.
11. Corrigan J., Brow P., Barnes N. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 1016-1025.
12. Crapo J., Harmsen A., Sherman M., Musson R. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2000: 162; 1983-1986.
13. Demoly P., Jaffuel D., Mathieu M. et al. Glucocorticoid insensitive asthma: a one year clinical follow up pilot study. // Thorax. 1998; 53: 1063-1065.
14. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force. // Eur Respir J. 1999; 13: 1198-1208.
15. Hahn D., Bukstein D., Luskin A., Zeitz H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. // Ann Allergy Asthma Immunol. 1998; 80: 45-49.
16. Hamid Q., Wenzel S., Hauk P. et al. Increased glucocorticoid receptor beta in airway cells of glucocorticoid-insensitive asthma. // Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1600-1604.
17. Jatakanon A., Uasuf C., Maziak W. et al. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. // Am J Respir Crit Care Med. 1999; 169: 1532-1539.
18. Leung D., Martin R., Szeffler S. et al. Dysregulation of interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma gene expression in steroid-resistant asthma. // J Exp Med 1995; 181: 33-40.
19. Milgrom H., Fick R., Su J. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhu MAb-E25 study group. // N Eng J Med. 1999; 341: 1966-1973.
20. Moss R. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. // Chest. 1995; 107: 817-825.
21. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. // Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 2341-2351.
22. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. // Chest. 1999; 116:285-295.
23. Stirling R., Chung K. New immunological approaches and cytokine targets in asthma and allergy. // Eur Respir J. 2000; 16: 1158-1174.

24. Shute J., Vrugt B., Lindley I. et al. Free and complexed interleukin-8 in blood and bronchial mucosa in asthma. // *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 1877-1883.

25. Sousa A., Lane S., Son C., Lee T. In vivo resistance of glucocorticoids in bronchial asthma is associated with enhanced phosphorylation of JUN N-terminal kinase and failure of prednisolone to inhibit JUN N-terminal kinase phosphorylation. // *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 565-574.

26. Tamaoki J., Kondo M., Sakai N. et al. Effect of suplatast tosilate, a TH2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double blind randomised study. // *Lancet* 2000; 356: 273-278.

27. P.Thomas, D. M Geddes, P.Barnes. Pseudo-steroid resistant asthma. // *Thorax*. 1999;54:352-356.

28. Tsumura N., Emre U., Roblin P., Hammer-schlag M. Effect of hydrocortisone succinate on growth of *Chlamydia pneumoniae* in vitro. // *J Clin Microbiol*. 1996;34:2379-2381.

29. Vrugt B., Wilson S., Bron A. et al. Low-dose methotrexate treatment in severe glucocorticoid-dependent asthma: effect on mucosal inflammation and in vitro sensitivity to glucocorticoids of mitogen-induced T-cell proliferation. // *Eur Respir J*. 2000; 15:478-485.

поступила в редакцию 14.12.2001

принята к печати 03.09.2002