

Н.Л.Шапорова, М.А.Петрова, В.И.Трофимов

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова;
кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Научно-исследовательского
института пульмонологии

Бронхиальная астма — хроническое персистирующее воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором ведущую роль играют тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты, при этом воспалительный процесс приводит к гиперреактивности бронхов, обструкции и появлению характерных респираторных симптомов. Различают легкую, среднюю и тяжелую степень течения бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма (БА) тяжелого течения, при которой постепенно формируется необратимая обструкция бронхиального дерева, имеет определенные клинические и функциональные особенности, наиболее подробно изложенные в "Основных положениях Международного консенсуса по диагностике и лечению бронхиальной астмы, рекомендуемых для врачей практического здравоохранения" [7]. К клиническим особенностям БА тяжелого течения относятся постоянно выраженные симптомы астмы (дыхательный дискомфорт, экспираторная и смешанная одышка), ограничение физической активности, частые ночные симптомы, частые обострения заболевания. К функциональным особенностям относятся понижение ПОС выдоха и ОФВ₁ ниже 60% должной величины и суточный разброс этих показателей более 30% от исходного уровня. Многие авторы подчеркивают, что у части пациентов БА тяжелого течения имеет место необратимая обструкция, возможно, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхов легочной системы [23,35]. Патогистологические и функциональные проявления обструкции в таких случаях бывают не отличимы от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [13]. Именно поэтому согласно приказу № 300 Минздрава Российской Федерации от 09.10.98 БА тяжелого течения (БАТТ) наряду с хроническим обструктивным бронхитом включена в понятие ХОБЛ. Однако бронхоспастический синдром при БАТТ и хроническом обструктивном бронхите имеет определенные морфологические и морфометрические различия [13]. По мнению W.R.Roche [55,56], трансформация БА в ХОБЛ может происходить без осложнения бронхитом и бронхиолитом, а лишь за счет механизмов ремоделирования дыхательных путей. Ведущим звеном механизма ремоделирования является запуск цитокина — трансформирующего фактора роста β_1 , вырабатываемого

много макрофагами и гранулоцитами [48]. Для его включения необходим специфический белок из семейства интегринов, вырабатываемый эндотелием. По сообщению I.S.Munger [50], его синтез может быть активирован образованием свободных радикалов под воздействием биологических, химических и физических факторов.

Гистоморфологические исследования биопсийных материалов бронхов, полученных после смерти больных БАТТ, показали наличие выраженного воспаления и архитектурной перестройки бронхов, связанных с утолщением их стенки [34]. Кроме того, было показано, что при БАТТ наблюдается повышение объема мышечной массы как следствие гиперпластических и/или гипертрофических изменений [34]. Это увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов способствует утолщению стенки воздухопроводящих путей, как решающего фактора ремоделирования легких при БАТТ. Исследования R.A.Panettier, Jr. и соавт. [53] показали, что возможным механизмом гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов является повышенный уровень эндотелина-1 (ЕТ1), который может потенцировать пролиферативные эффекты митогенов. Исследования также показали повышенное связывание ЭТ1 с эндотелиновыми рецепторами различных типов в гладкой мускулатуре бронхов [53]. A.Chetta и соавт. [27] выявили, что выраженность утолщения стенок бронхов и связанное с ним ремоделирование легких являются типичной для астмы патологией и определяют тяжесть течения заболевания. Другие авторы [41] представили доказательства, что ремоделирование, которое формирует необратимую обструкцию, также вызывает определенные изменения в секреторной системе бронхов как качественного, так и количественного порядка. В частности, было показано, что уровень сиаловых кислот и муцина в бронхиальном секрете отражает выраженность процессов ремоделирования у больных БА.

При БАТТ, как и при обструктивном бронхите, морфологическая перестройка бронхолегочной системы, приводящая к необратимой обструкции, является следствием хронического воспаления. Воспаление при БАТТ имеет свои особенности и отличия как от воспаления при БА, не приводящего к тяжелым необратимым изменениям показателей ФВД, так и от воспаления при хроническом бронхите. В бронхиальных

смывах при хроническом бронхите наблюдается повышенный цитоз, превышающий нормальный в 5–6 раз, абсолютное преобладание нейтрофилов, встречаются клетки измененного эпителия бронхов [10]. Гистологическое исследование показывает метаплазию цилиарного эпителия, который замещается плоскоклеточным, характерны гибель ресничек мерцательного эпителия, "оголение" эпителиальных клеток и адгезия к ним микроорганизмов. Наряду с повреждением цилиарного эпителия для воспаления при хроническом бронхите характерны гиперплазия и гипертрофия бокаловидных клеток и желез подслизистого слоя бронхиальной стенки, которые приводят к гиперсекреции слизи [8]. Несмотря на то что по данным исследования лаважной жидкости в просвете бронхов у больных хроническим бронхитом преобладают нейтрофилы, имеются сообщения об увеличении числа лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов в инфильтрате стенки бронхов по данным гистологического исследования [54]. При этом в макрофагах и полинуклеарных нейтрофилах высока активность ферментов пентозного шунта и снижена ферментов гликолиза [11]. Вместе с лимфоцитами нейтрофилы являются основными клетками в развитии воспаления при хроническом бронхите, для которого характерны повышенная активность эластазы нейтрофилов, миелопероксидазы, а также ИЛ-8 (хемоаттрактанта для нейтрофилов).

В отличие от воспаления при хроническом бронхите при БАТТ особенно велика роль эозинофилов [48]. Исследования *M.L.Sans и соавт.* [57] убедительно показали, что уровень эозинофилии крови у больных с БАТТ достоверно выше, отрицательно коррелирует с показателями ФВД и положительно с тяжестью клинической симптоматики. Дегрануляция эозинофилов сопровождается выделением высокоактивных протеинов: эозинофильного катионного протеина, эозинофильной пероксидазы, большого основного протеина. Эти вещества оказывают влияние на особенности воспалительной реакции при БА — возникновение деструкции, десквамации бронхиального эпителия и гиперреактивности дыхательных путей. Кроме того, целый ряд цитокинов и других биологически активных веществ отличаются по спектру при БА от нормы и хронического обструктивного бронхита. Отмечено увеличение содержания в бронхиальной слизи ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-8, GM-CSF, RAN-TES, эозинофильного нейротоксина, сывороточных белков, ответственных за повышение сосудистой проницаемости (альбумин, фибриноген), муциноподобных гликопротеидов, ДНК, ИГА, субстанции Р [1]. Более высокому содержанию эозинофилов периферической крови соответствует повышение уровней катионных белков эозинофильных гранул, в частности эозинофильной пероксидазы (ЕРО). *M.L.Sans и соавт.* [57] выявили достоверно более высокий уровень ЕРО у больных с БАТТ, который положительно коррелировал с выраженностью эозинофилии крови, тяжестью симптомов астмы и отрицательно с показателями

ФВД. Только у больных БА обнаружены интраэпителиальное присутствие эозинофилов и наличие дегранулированных эозинофилов в повышенном количестве под базальной мембраной, вместе с тем найдена корреляция между содержанием дегранулированных эозинофилов и тяжестью течения БА [26]. *С.И.Овчаренко и соавт.* [9] показали, что существует прямая зависимость между уровнем эозинофилов в лаважной жидкости и тяжестью течения БА. *Э.Х.Анаев и соавт.* [2] показали, что концентрация эозинофильного катионного протеина в мокроте и периферической крови коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции. У больных БА не просто изменяется количество эозинофилов, но происходит их качественное изменение: начинают преобладать эозинофилы низкой плотности [3], которые более активны и выделяют большее количество биологически активных веществ, причем увеличение количества активных эозинофилов коррелирует с тяжестью течения БА [43]. Повышение уровня эозинофилов соответствует более высокому уровню ИЛ-5, который является хемоаттрактантом для эозинофилов в крови и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с БАТТ. *J.C.Virchow, Jr. и соавт.* [60] показали, что тяжесть течения БА связана с активацией эозинофилов ИЛ-5, уровень которых коррелировал с тяжестью клинической симптоматики. *A.G.Alexander и соавт.* [21] показали, что высокий уровень ИЛ-5 сохраняется в крови больных БАТТ, несмотря на терапию системными глюкокортикоидами. *A.R.Onizurf и соавт.* [52] выявили, что определение уровня ИЛ-5 в сыворотке крови пациентов с астмой может служить критерием тяжести заболевания, эффективности терапии и прогноза болезни.

Важно отметить, что при тяжелом течении астмы в мокроте, бронхиальных смывах и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживаются комплексы дедифференцированного эпителия. Это свидетельствует о том, что в этих случаях десквамации подвергается эпителий, не успевший завершить свою дифференцировку. Характерны изменения базальной мембраны: обычно она утолщена в 2–3 раза по сравнению с нормой, но местами она может быть прерывистой. Неоднократно описывали накопление в ней иммуноглобулинов G, A и M, в то время как иммуноглобулин E накапливается в подслизистом слое [4,16]. Ультраструктурный анализ строения базальной мембраны показал, что видимое при световой микроскопии утолщение базальной мембраны является кажущимся, так как строение ее и содержание коллагена IV типа не меняется, в то время как непосредственно под ней в подэпителиальной части собственно слоя слизистой происходит гиперпродукция коллагеновых фибрилл III, V типа и в меньшей степени I. Синтез этих типов коллагена осуществляется преимущественно миофибробластами, образующимися из дезинтегрированной мышечной ткани бронхов [55,56]. Ультраструктурный анализ лечения больных БА ингаляционными кортикостероидами (в частности, будесонидом) или мето-

дом разгрузочно-диетической терапии выявил ослабление воспалительной инфильтрации, регенерацию эпителия с частичной нормализацией дифференцировки, но не выявил изменения строения базальной мембраны и ее толщины [14,37].

В собственно слое слизистой оболочки и нечетко отграниченном от него подслизистом слое часто обнаруживаются признаки отека с накоплением кислых мукополисахаридов. В составе инфильтратов постоянно присутствуют эозинофилы, лимфоциты. Общее количество лимфоцитов у астматиков, по мнению ряда авторов, как в биоптатах, так и в бронхоальвеолярной лаважной жидкости может оставаться нормальным, но имеются признаки увеличения числа активированных Т-лимфоцитов [62]. Активация их доказывается повышением экспрессии таких маркеров, как CD25, HLA-DR. Тяжелое течение астмы с ночными приступами связано с 2,5–3-кратным усилением инфильтрации альвеолярной ткани эозинофилами в 4 ч ночи по сравнению с инфильтрацией в дневные часы [42]. Количество тучных клеток увеличено, но при обострении астмы количество их может уменьшиться как за счет дегрануляции, так и за счет распада [31]. Тучные клетки, вырабатывая основную фактор роста фибробластов, определяют темп фиброза легочной ткани [36].

Больные БАТТ отличаются от пациентов с более легким течением заболевания большим участием нейтрофилов в развитии хронического воспаления. Так, в работах *S.E.Wenzel и соавт.* [63] было показано, что у пациентов с БАТТ содержание нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже было в 2 раза выше, чем у больных с нетяжелым течением болезни. Этому соответствовали результаты, полученные с помощью эндобронхиальной и трансbronхиальной биопсии, которые выявили достоверно более высокое содержание нейтрофилов в бронхиальной стенке больных БАТТ. Повышенному уровню нейтрофилов соответствовали более высокие концентрации эйкозаноидов, тромбосана и лейкотриена B_4 у пациентов с тяжелой астмой. *J.V.Fahy и соавт.* [32] показали, что нейтрофилы являются преобладающими воспалительными клетками в мокроте пациентов с БАТТ. Повышенному уровню нейтрофилов соответствует более высокая активность нейтрофильной эластазы, что способствует гиперсекреции гликопротеина муцина и обуславливает повышенную продукцию слизи у больных с тяжелой астмой. *B.Vrugt и соавт.* [61] выявили, что у больных БАТТ повышен уровень ИЛ-8 (хемоаттрактанта для нейтрофилов) и существует дисбаланс между продукцией ИЛ-8 и блокирующими антител для ИЛ-8. Они также обнаружили высокие уровни комплексов ИЛ-8 и аутоантител класса IgA у пациентов с тяжелой астмой. ИЛ-8 таким образом может являться маркером тяжести течения БА.

Более высокому уровню нейтрофилов и эозинофилов у больных с БАТТ соответствует более высокая активность свободнорадикального воспаления у этих

пациентов. В работе *Л.Л.Дунаевой* [5] убедительно показано повышение свободнорадикальных кислородных процессов у больных БАТТ. Уровень супероксид-анион-радикала, определяемый с помощью реакции "оксидного взрыва" проточным цитофлюорометрическим методом, основанным на внутриклеточном окислении гидроэтидина, у пациентов с БАТТ оказался достоверно выше, чем у больных с нетяжелой астмой. Этому соответствуют данные, полученные *А.В.Емельяновым и соавт.* (1999), о повышенной концентрации перекиси водорода в конденсате влаги выдыхаемого воздуха у пациентов БА, при этом была определена достоверная положительная связь между содержанием перекиси водорода и тяжестью течения астмы.

Морфофункциональные и клинические особенности пациентов с БАТТ, приводящей к необратимой обструкции, определяют особенности лечения этих пациентов. У больных с тяжелой астмой (4-я ступень по классификации консенсуса) полностью контролировать астму не удается и целью лечения является достижение лучших результатов: минимальное количество симптомов, минимальная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, лучшие возможные показатели ФВД и минимальные побочные эффекты от приема препаратов. Лечение обычно проводят с использованием большого количества контролирующих течение БА препаратов. Программы терапии включают [6]:

- первичное лечение ингаляционными кортикостероидами в высоких дозах (до 2000 мкг в день беклометазона дипропионата или его эквивалента),
- пероральные кортикостероиды постоянно или длительными курсами,
- пролонгированные бронходилататоры,
- применение антихолинэргического препарата (ипратропиума бромид) или его фиксированной комбинации с β_2 -агонистом,
- использование β_2 -агонистов короткого действия с частотой не более 3–4 раз в сутки при необходимости облегчения симптомов астмы (приказ Минздрава РФ № 300).

Необходимая поддерживающая терапия включает оксигенацию, коррекцию водно-электролитного баланса и давления в легочной артерии, а также искусственную вентиляцию легких при необходимости [28].

Таким образом, практически всем больным БАТТ назначается терапия препаратами глюкокортикоидных гормонов [29]. В клинической практике случаи заболевания, когда улучшение состояния больных достигается только с помощью глюкокортикоидов системного действия, относят к гормонозависимой БА [12]. Больные гормонозависимой БА, нуждающиеся в постоянной терапии системными глюкокортикоидами, различаются по чувствительности к этой терапии [15,17]. Среди них выделяют кортикочувствительных, у которых на фоне приема системных или ингаляционных кортикостероидов ремиссия достигается быстро и поддерживается длительно [12,19], и стероидре-

зистентных пациентов, у которых после 7-дневного курса лечения преднизолоном в дозе не менее 20 мг в сутки ОФВ₁ увеличивается менее чем на 15% по сравнению с исходным [18]. Согласно современным взглядам, существует по крайней мере 2 типа стероидрезистентности при БА [20]. Стероидрезистентность 1-го типа развивается вследствие длительного воздействия различных факторов воспаления. Возможным механизмом ее развития является освобождение цитокинов, активирующих факторы транскрипции, которые напрямую связываются с глюкокортикоидными рецепторами (ГР), блокируя действие глюкокортикоидных гормонов [25]. Нарушения функционирования ГР в мононуклеарах периферической крови у пациентов со стероидрезистентностью 1-го типа являются обратимыми, а в ответ на назначение высоких доз глюкокортикоидных гормонов у этих больных могут развиваться различные побочные эффекты.

Стероидрезистентность 2-го типа, или первичная. У таких пациентов изначально имеет место резкое снижение количества ГР в мононуклеарах периферической крови, нарушения в функционировании ГР являются необратимыми и практически не бывает побочных эффектов в ответ на назначение больших доз глюкокортикоидных препаратов [44,45]. Обратимость стероидрезистентности 1-го типа дает основание для поиска новых подходов к терапии этой категории больных [25].

У больных со стероидрезистентной астмой даже высокие дозы глюкокортикоидных гормонов не ингибируют пролиферацию Т-клеток, индуцированную митогенами, и секрецию цитокинов. Т-клетки находятся в постоянно активированном состоянии [30]. Большинство больных со стероидрезистентной астмой имеют обратимый дефект в структуре глюкокортикоидных рецепторов, индуцируемый действием ИЛ-2 и ИЛ-4 [59]. Было показано, что инкубация с ИЛ-2 и ИЛ-4 Т-клеток здоровых снижает связывающую способность их ГР к субстрату до уровня, имеющегося у больных стероидрезистентной астмой [39]. Т-клетки дыхательных путей больных стероидрезистентной астмой имеют значительно более высокие уровни экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-4 мРНК, чем больные с глюкокортикоидчувствительной астмой [46], что подтверждает роль ИЛ-2 и ИЛ-4 в нарушениях функционирования глюкокортикоидных рецепторов и снижения ответа Т-клеток на глюкокортикоиды. Механизмы, благодаря которым цитокины вызывают эти нарушения, активно изучаются. Известно, что биологически активными являются глюкокортикоидные рецепторы типа α . В настоящее время показано, что у больных стероидрезистентной БА преобладают рецепторы типа β , отличающиеся от α -рецепторов аминокислотными последовательностями в структурах, кодируемых 9-м экзоном гена глюкокортикоидного рецептора (5q). Нарушения возникают на этапе сплайсинга — процесса вырезания последовательностей из молекулы первичного РНК-транскриптора [24].

Продолжает также оставаться актуальной и проблема осложнений глюкокортикоидной терапии (ГКТ) [38]. В литературе имеются указания, что развитие осложнений ГКТ происходит параллельно с увеличением дозы стероидов [47]. Другие авторы подчеркивают, что риск развития осложнений ГКТ зависит не только от дозы, но и от длительности применения используемых препаратов [58], что также предопределяет поиск новых подходов к терапии больных БАТТ. В последние годы появилось много работ по использованию метотрексата и циклоспорина в терапии больных БАТТ, особенно при стероидрезистентности. В работе *J.Hedman и соавт.* [33] убедительно показано, что небольшие дозы метотрексата хорошо переносились больными БАТТ, что давало возможность снизить дозу пероральных глюкокортикоидов на 38% от первоначальной. Это позволило авторам рекомендовать включение небольших доз препарата короткими курсами в комплексную терапию пациентов с тяжелой астмой, несмотря на отсутствие достоверных связей между назначением метотрексата и клиническим улучшением состояния больных и показателей ФВД. Особое внимание исследователей привлекает возможность использования циклоспорина А в комплексной терапии пациентов с тяжелой БА. *R.M.Klein и соавт.* [40], *D.Mungan и соавт.* [49], *E.Nizankowska и соавт.* [51] показали эффективность применения циклоспорина А у пациентов с БАТТ. Назначение этого препарата позволяло существенно уменьшить дозу глюкокортикоидных гормонов у этих больных. Однако все авторы подчеркивают, что известная токсичность циклоспорина А и возможность развития побочных эффектов ограничивают его использование в терапии тяжелой астмы. *A.G.Alexander и соавт.* [22] показали, что во всех случаях клинического улучшения пациентов с тяжелой астмой на фоне терапии циклоспорином А наблюдалось снижение концентрации растворимого рецептора к ИЛ-2 (sIL-2R) в сыворотке крови больных. Это позволило авторам выдвинуть гипотезу, что возможным механизмом терапевтического эффекта циклоспорина А у больных с тяжелой астмой является подавление повышенной активации Т-лимфоцитов ИЛ-2.

В эксперименте также показана эффективность антагониста эндотелина при астме, препаратов простагландина Е₂ и циклоспорина А в ингаляциях.

Таким образом, БАТТ, которая приводит к необратимой обструкции бронхов, имеет определенные иммунологические, цитологические, морфофункциональные, нейрогуморальные и клинические особенности, что и предопределяет особую тактику терапии пациентов с тяжелой астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. Пульмонология 1998; 2 (6): 81–86.
2. Анаев Э.Х., Черняев А.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Оценка с помощью корреляционного анализа обострения бронхи-

- альной астмы и эффективности лечения. Тер. арх. 1996; 3: 55–57.
3. Берестецкий А.Б., Меньшиков А.А., Кардашина И.А. Изменение свойств эозинофилов под влиянием сыворотки больных бронхиальной астмой. Пульмонология 1992; Прил. 4: 364.
4. Гершвин М.Е. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1984.
5. Дунаева Л.Л. Комплексная оценка активности воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. 1998.
6. Княжеская Н.П. Длительная терапия бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 1999; 7 (17): 830–835.
7. Международный консенсус по диагностике и лечению бронхиальной астмы. СПб; 1995.
8. Немцов В.И., Федосеев Г.Б. Клеточные и медиаторные механизмы патогенеза воспаления бронхов и легких. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб.: Нормед-Издат; 1998. 308–386.
9. Овчаренко С.И., Романова Л.К., Филиппов В.В., Младковская Т.Б. Клинико-цитологические параллели при обострении бронхиальной астмы. Тер. арх. 1992; 1: 57–58.
10. Полосухин В.В. Альвеолярные макрофаги: структурно-функциональная гетерогенность и хроническое воспаление легких. Успехи соврем. биол. 1995; 6: 740–758.
11. Томсон В.В. Функциональная морфология легких человека при воспалении. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб: Нормед-Издат; 1998. 579–611.
12. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная зависимость и резистентность. В кн.: Федосеев Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агенство; 1996; т.2: 161–165.
13. Черняев А.Л., Жаворонков А.А. Морфологическая и морфометрическая характеристика бронхоспастического синдрома при хроническом диффузном бронхите и бронхиальной астме. Арх. пат. 1981; 3: 60–66.
14. Чернякова Д.Н., Фаустова М.Е. Инфекция и динамика морфологии тучных клеток больных бронхиальной астмой при разгрузочно-диетической терапии. В кн.: 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1995. 536.
15. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Тер. арх. 1994; 3: 3–8.
16. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1985.
17. Чучалин А.Г., Шмушкович Б.И., Мавратаев Д.Э. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы (вопросы клиники, патогенеза и лечения). Тер. арх. 1984; 56 (3): 142–150.
18. Шмушкович Б.И. Клиническая эффективность и механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидных гормонов в лечении больных бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.2: 224–253.
19. Шмушкович Б.И. Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, патогенеза и лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1995.
20. Adcock I.M. Steroid resistance in asthma. Molecular mechanisms. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (2): 58–61.
21. Alexander A.G., Barkans J., Moqbel R. et al. Serum interleukin 5 concentrations in atopic and non-atopic patients with glucocorticoid-dependent chronic severe asthma. Thorax 1994; 49 (2): 1231–1233.
22. Alexander A.G., Barnes N.C., Kay A.B., Corrigan C.J. Clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma is associated with reduction in serum soluble interleukin-2 receptor concentrations. Eur. Respir. J. 1995; 8 (4): 574–578.
23. Backman K.S., Greenberger P.A., Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with 'irreversible asthma'. Chest 1997; 112 (5): 1234–1240.
24. Bamberger G.M., Bamberger A.M., de Castro M., Chrousos G.P. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. J. Clin. Invest. 1995; 95: 2435–2441.
25. Barnes P.J., Adcock I.M. Steroid resistance in asthma. Quart. J. Med. 1995; 88 (7): 455–468.
26. Bousquet J., Chanet P., Lacoste J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1033–1040.
27. Chetta A., Foresi A., Del Donno M. et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. Chest 1997; 111 (4): 852–857.
28. Cockcroft D.W. Management of acute severe asthma. Ann. Allergy, Asthma, Immunol. 1995; 75 (2): 83–89.
29. Come J.M., Holgate S.T. Overview: asthma and allied disorders: epidemiology, mechanisms and new therapeutic targets. In: Asthma and allergic rhinitis. Evolving concepts in management. Milan: Blackwell Science Ltd; 1998. IX–XVII.
30. Corrigan C.J., Braun P.H., Barnes N.C. et al. Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Peripheral blood T lymphocyte activation and comparison of the T lymphocyte inhibitory effects of glucocorticoids and cyclosporin. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1026–1032.
31. Djukanovich R., Roche W.R., Wilson J.W. et al. Mucosal inflammation in asthma. Ibid. 1990; 142: 434–457.
32. Fahy J.V., Kim K.W., Liu J., Boushey H.A. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 95 (4): 843–852.
33. Hedman J., Seideman P., Albertioni F., Stenius-Aarniala B. Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 49 (5): 347–349.
34. Hirst S.J. Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodelling and phenotype plasticity in asthma. Eur. Respir. J. 1996; 9 (4): 808–820.
35. Hudon C., Turcotte H., Lavolette M. et al. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction. Ann. Allergy, Asthma, Immunol. 1997; 78 (2): 195–202.
36. Inoue Y., King T.E., Tinkle S.S. et al. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. Am. J. Path. 1996; 149 (6): 2037–2054.
37. Jeffery P.K., Godfrey R.W., Adelroth E. et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 890–899.
38. Jennings B.H. Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991; 40 (1): 77–82.
39. Kam J.C., Szeffler S.J., Surs W. et al. Combination of IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. J. Immunol. 1993; 151: 3460–3466.
40. Klein R.M., Leschke M., Strauer B.E. Cyclosporin in severe steroid-requiring bronchial asthma. Dtsch. Med. Wschr. 1995; 120 (40): 1349–1355.
41. Kobayashi H., Yamauchi K., Inoue H., Tomichi N. Relation between the sialic acid/lucose ratio in airway secretions and the degree of airway remodeling in bronchial asthma-reversibility of airflow limitation by beta-agonists and airway remodeling in bronchial asthma. Jpn. J. Thorac. Dis. 1996; 34 (suppl.): 54–58.
42. Kraft M., Djukanovich R., Wilson S. et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. Am. J. Crit. Care Med. 1996; 154: 1505–1510.
43. Kuo H.P., Yu T.R. The relationship of hypodense eosinophil with clinical severity and its response to inhaled corticosteroid in patients with bronchial asthma. Eur. Respir. J. 1993; 4 (suppl.17): 1866.
44. Leung D.Y., de Castro M., Szeffler S.J., Chrousos G.P. Mechanisms of glucocorticoid-resistant asthma. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 840: 735–746.
45. Leung D.Y., Szeffler S.J. New insights into steroid resistant asthma. Pediatr. Allergy Immunol. 1998; 9 (1): 3–12.
46. Leung D.Y.M., Martin R.J., Szeffler S.J. et al. The airways of steroid resistant vs steroid sensitive asthma and associated with different patterns of cytokine expression. J. Exp. Med. 1995; 181: 33–40.
47. Lucert B.P., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann. Intern. Med. 1990; 122 (5): 352–364.

48. Minshall E., Leung D.Y.M., Martin R.J. et al. Eosinophil-associated TGF β_1 mRNA expression and airway fibrosis in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997; 17: 326–333.
49. Mungan D., Misirligil Z., Sin B. et al. Cyclosporin in steroid dependent asthma. *Allergol. Immunopathol.* 1995; 23 (5): 202–206.
50. Munger J.S., Huang X., Kawakatsu H. et al. The integrin 6 binds and activates latent TGF 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; 96: 319–328.
51. Nizankowska E., Soja J., Pinis G. et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (7): 1091–1099.
52. Onizuka R., Ishibatake H., Tanaka M., Kumamoto K. An investigation of the clinical utility of serum interleukin-5 measurements in bronchial asthma patients. *Jpn J. Thorac. Dis.* 1997; 35 (11): 1215–1222.
53. Panettieri R.A.Jr., Goldie R.G., Rigby P.J. et al. Endothelin-1-induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation: an ETA receptor-mediated phenomenon. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 118 (1): 191–197.
54. Pesci A., Rossi G., Bertorelli G. et al. Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patient with chronic bronchitis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1994; 86: 642–646.
55. Roche W.R. Fibroblasts and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 545–548.
56. Roche W.R. Myofibroblasts II. *J. Pathol.* 1990; 161: 281–282.
57. Sanz M.L., Parra A., Prieto I. et al. Serum eosinophil peroxidase (EPO) levels in asthmatic patients. *Allergy* 1997; 52 (4): 417–422.
58. Schatz M., Dudi J., Zeiger R.S. et al. Osteoporosis in corticosteroid-treated asthmatic patients: clinical correlates. *Allergy Proc.* 1993; 14 (5): 341–345.
59. Sher E.R., Leung D.Y.M., Surs W. et al. Steroid resistant asthma: Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J.Clin. Invest.* 1994; 93: 33–39.
60. Virchow J.C.Jr., Kroegel C., Walker C., Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98 (5, pt 2): 27–33.
61. Vrugt B., Djukanovich R., Bron A., Aalbers R. New insights into the pathogenesis of severe corticosteroid-dependent asthma. *Ibid.* 22–26.
62. Walker C., Kaegi M.K., Braun P. et al. Activated T-cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *Ibid.* 1991; 88: 935–942.
63. Wenzel S.E., Szeffler S.J., Leung D.Y. et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, pt 1): 737–743.

Поступила 09.12.00

© ЯКОВЛЕВ С.В., ЮТАНОВА Н.С., 2003

УДК 616.2-022.7-085.33

С.В.Яковлев, Н.С.Ютанова

КЛАРИТРОМИЦИН — ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЙ МАКРОЛИДНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Макролидные антибиотики более 40 лет применяются в медицине. Первый препарат этого класса — эритромицин был внедрен в практику в 1952 г., спустя три года появились еще два препарата — олеандомицин и спирамицин. До середины 80-х годов прошлого века макролиды применялись ограниченно, в основном при инфекциях верхних дыхательных путей. Однако в последние годы частота применения макролидов увеличилась, также расширились показания к их назначению [3,17].

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков, из них около 8 применяются в клинике. Наиболее хорошо изучена группа 14-членных макролидов, среди которых имеется природный антибиотик эритромицин и несколько полусинтетических препаратов. Недостатками эритромицина являются низкая стабильность в кислой среде, в связи с чем он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, быстрая элиминация, что требует частого дозирования, а также проблемы переносимости. Эти

недостатки, ограничивающие применение эритромицина, способствовали поиску новых высокоактивных макролидных антибиотиков.

В последние годы были синтезированы макролиды с улучшенными физико-химическими, биологическими и фармакокинетическими свойствами. Среди 14-членных макролидов получены препараты, которые имеют близкий с эритромицином спектр антимикробной активности, но существенно более устойчивы к кислотному гидролизу и лучше всасываются при приеме внутрь. К числу таких препаратов принадлежит кларитромицин. Кларитромицин является полусинтетическим макролидом, в котором лактонное кольцо соединено с двумя сахарами. В отличие от эритромицина в лактонном кольце кларитромицина в 6-й позиции атом водорода замещен на метильную группу, которая обуславливает кислотную стабильность препарата и улучшенные фармакокинетические свойства. Основной метаболит кларитромицина — 14-гидроксикларитромицин (14-ГКМ) также обла-