

ГЛАВА

I

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- Астма — вне зависимости от ее тяжести — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей.
- Воспаление в дыхательный путях связано с гиперреактивностью бронхов, бронхиальной обструкцией, респираторными симптомами.
- Воспаление в дыхательных путях вызывает четыре механизма формирования бронхиальной обструкции: острый бронхоспазм, отек стенки бронха, формирование слизистых пробок и перестройку стенки бронха.
- Атопия, то есть предрасположение к развитию IgE-зависимого ответа на воздействие распространенных аллергенов окружающей среды, является наиболее мощным идентифицируемым предрасполагающим фактором развития астмы.
- Воспалительный характер заболевания предусматривает соответствующие подходы к диагностике, предупреждению и лечению болезни.

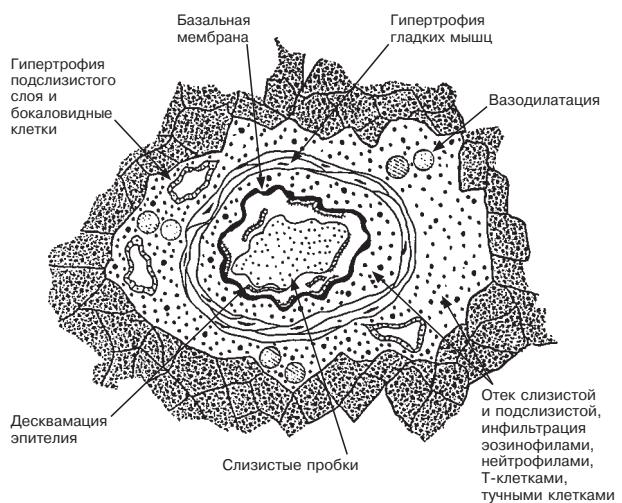
Бронхиальную астму до начала лечения можно распознать как повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции, которые обычно обратимы спонтанно или под влиянием соответствующего лечения [1]. В зависимости от степени выраженности бронхиальная обструкция может сопровождаться симптомами одышки, хрипами, чувством тяжести в грудной клетке и кашлем. У некоторых больных может также наблюдаться отделение мокроты, особенно после острых эпизодов ухудшения состояния, а также при хроническом персистирующем течении. Важно дифференцировать постоянное наличие симптомов болезни и повторяющиеся обострения. Астма — хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся бронхиальной обструкцией, изменяющейся с течением времени. Обострения болезни (приступ или усугубление симптомов астмы и ухудшение показателей ФВД) являются острыми; они могут наступать внезапно или постепенно. Однако в любом случае они могут быть выраженными и даже привести к смерти при отсутствии эффективного лечения. Более часто симптомы бывают нетяжелыми и иногда могут отсутствовать.

Было сделано много попыток определить астму, основываясь на изменении функции легких. Обычно описывали бронхиальную обструкцию, ее обратимость и гиперреактивность бронхиального дерева [1]. Однако эти попытки были малоуспешными вследствие недопонимания механизмов развития астмы. Придание ключевой роли воспалительному ответу при астме привело к более правильному определению болезни. В этой главе излагается структура нового определения астмы, основанного на воспалении в стенке бронхиального дерева как базисной патологии, и его связи с нарушением функции внешнего дыхания. Этот новый взгляд на астму имеет тесную связь с диагностикой, лечением и прогнозом.

ПАТОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

До недавнего времени наиболее ценную информацию о патологических изменениях при астме получали при аутопсии. Макроскопически у больных, умерших от бронхиальной астмы, находили гипервоздушность легких и крупные и мелкие бронхи, заполненные пробками, которые состояли из смеси слизи, сывороточного протеина, воспалительных клеток и детрита. Микроскопически обычно выявляется выраженная инфильтрация слизистого слоя и стенки бронха эозинофилами и мононуклеарными клетками, сопровождающаяся вазодилатацией, признаками повышенной проницаемости мелких сосудов и нарушением целостности эпителиальной выстилки (рис.1-1) [2]. Трофические изменения включают гипертрофию гладкой мускулатуры, появление новых сосудов, увеличение количества бокаловидных клеток и отложение интерстициального коллагена под эпителием (утолщение базальной мембранны), а также перестройку стенки бронха. Таким образом, это признаки острого и хронического воспаления, которые неравномерно распределены по бронхиальному дереву [3]. Исключением является внезапная смерть от бронхиальной астмы, при которой в патологических изменениях могут доминировать нейтрофилы [4]. При жизни связь между патологическими изменениями и клиническими признаками проследить трудно. Клиницисты давно прослеживают корреляцию между эозинофилией мокроты и крови и тяжестью астмы [5], хотя в местах эндемий паразитарных заболеваний эти показатели имеют ограниченную ценность. Применение фибробронхоскопии для проведения лаважа и биопсии непосредственно дыхательных путей обеспечивает более достоверные сведения о связи нарушенной функции внешнего дыхания и специфическом типе воспаления в слизистой [6]. При всех формах бронхиальной астмы имеются достоверные доказательства, что эозинофилы и тучные клетки являются основными

Рис. 1-1. Патологическая картина смерти от астмы



Напечатано с разрешения Dr.Stephen T.Holgate.

эффекторными звенями воспалительного ответа благодаря их способности секретировать различные виды преформированных и вновь генерированных медиаторов, которые действуют на воздуходносые пути прямым и непрямым путями через нейрогенные механизмы [7]. Недавние применения иммунологической и молекулярно-биологической техники позволили расценить Т-лимфоциты как центральные клетки в регулировании воспалительного ответа с помощью секреции ими полифункциональных цитокинов [8]. Однако активация Т-лимфоцитов встречается и при других заболеваниях респираторного тракта, таких как хронический бронхит и бронхэкстазы [9]. Появляется все больше свидетельств, что в поддержании воспалительного ответа имеет значение выработка цитокинов "структурными" (конституциональными) клетками, такими как фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Несмотря на то, что обнаружение и подсчет количества воспалительных клеток в мокроте, выделяемой спонтанно или под влиянием ингаляции физиологического раствора, а также их медиаторов в различных физиологических жидкостях принято связывать с подлежащим воспалением в бронхиальном дереве, в настоящее время нет метода прямой оценки этого процесса, который мог бы применяться в рутинной практике [10].

Кроме мощных медиаторов, которые спазмируют гладкую мускулатуру бронхов, увеличивают сосудистую проницаемость, активируют различные нейроны и стимулируют секрецирующие слизь клетки, высвобождаются также другие вещества, которые обладают способностью вызывать структурные изменения в дыхательных путях. Особо важным является поражение мерцательного эпителия, который в некоторых местах слущивается, открывая слой базальных клеток [11]. Для компенсации указанных изменений эпителиальные клетки и миофибробласты, лежащие под эпителиальной выстилкой, начинают пролиферировать, что приводит к отложению коллагена в *lamina reticularis* базальной мембранны. Это объясняет ее сопутствующее утолщение, характерное для бронхиальной астмы [12]. Накапливаются сведения о том, что другие трофические изменения, включая гипертрофию и гиперплазию гладкой мускулатуры бронхов, увеличение количества бокаловидных клеток и перестройку соединительной ткани бронхов, являются важными, но несущественными компонентами болезни. Так как многие из медиаторов, ответственных за изменение архитектоники респираторного тракта, еще не идентифицированы, наибольшее значение в настоящее время придается цитокинам и факторам роста.

Астма у детей и взрослых часто является проявлением атопии как генетической предрасположенности выработки иммуноглобулина Е, предназначенного для связывания таких распространенных аллергенов окружающей среды, как домашний клещ, протеины животных, пыльца и грибы [13]. Как следствие происходит сенсибилизация тучных клеток, и при их достаточной активации это ведет к воспалительному ответу. Атопия возникает у 30—50% людей и часто не вызывает болезни. Однако если процесс возникает в нижних дыхательных путях, атопия становится одним из мощных предрасполагающих факторов для развития бронхиальной астмы. При локализации в других органах атопия про-

является ринитом, конъюнктивитом, экземой (атопический дерматит) и пищевой аллергией (см. главу, посвященную факторам риска).

СВЯЗЬ МЕЖДУ ПАТОЛОГИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ

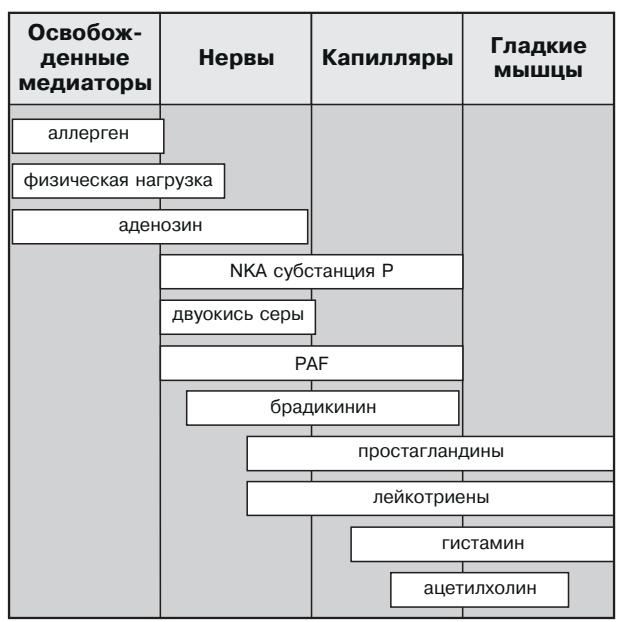
Гиперактивность дыхательных путей и бронхиальная обструкция — два определяющих проявления нарушения легочной функции.

Гиперактивность бронхиального дерева

Важным компонентом бронхиальной астмы, который лежит в основе нестабильности состояния дыхательных путей, является наличие повышенного ответа бронхиального дерева при воздействии различных экзогенных и эндогенных стимулов. Для объяснения гиперактивности предлагаются различные механизмы, однако показано, что воспаление дыхательных путей является ключевым фактором (см. главу, посвященную механизмам развития астмы). Состояние гиперактивности, при котором бронхи сокращаются слишком легко и слишком сильно, иногда определяется как неспецифическое, однако в реальности стимулы, которые часто применяются для ее выявления, действуют с помощью весьма специфичных механизмов. Они могут быть классифицированы как вызывающие бронхиальную обструкцию прямым путем, стимулируя гладкую мускулатуру бронхов (например, метахолин или гистамин), или непрямым путем с помощью высвобождения фармакологически активных субстанций из секрецирующих клеток, например тучных клеток, (физические, гипер- и гипоосмолярные стимулы), а также немиелинизированных сенсорных нейронов (двуокись серы, брадикинин), или объединяющие оба механизма (см. рис.1-2 и 1-3) [14].

В лабораторных условиях гиперактивность определяется по степени бронхоконстрикции с оценкой характера и формы кривой в корреляции с провоцирующей дозой или концентрацией вещества, при этом наблюдается специфическое падение функциональных показателей, что обычно оценивается по форсированной жизненной емкости за 1 секунду (FEV_1) или по наличию плато в соответствии с концентрацией агониста, при котором оно появляется (см. рис.1-4) [15]. Измерение ответа дыхательных путей при ингаляции метахолина или гистамина стандартизируется с помощью вдыхания аэрозоля объемом, равным дыхательному объему [16], либо с помощью применения ингалятора с регулируемой дозировкой [17]. При эпидемиологических исследованиях широкое применение нашел портативный небулайзер [18]. Несмотря на то, что для оценки изменений калибра бронхиального дерева в результатеprovokacii предлагаются различные тесты, наиболее широкое распространение получила оценка FEV_1 , а изменение кривой стимул—ответ описывается какprovokacionnaya koncentraciya (доза) вещества, которая снижает FEV_1 на 20% от исходного значения (PC_{20} или PD_{20}) (см. рис.1-4). Необходимо принимать во внимание, что точка начала падения

Рис. 1-2. Гетерогенность гиперреактивности дыхательных путей при астме



Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

бронхиальной проходимости зависит от метода и популяции, в которой он применяется, что требует соответствующей корректировки [19].

Клинически гиперреактивность проявляется в повышенном изменении калибра бронхиального дерева в течение дня и ото дня ко дню (см. рис.1-5) [20]. Ночные симптомы или проявления болезни ранним утром в совокупности с изменчивостью пиковой скорости выдоха (PEF) (которая хорошо коррелирует с FEV₁) в 20% и более в течение дня являются крайне характерными для бронхиальной астмы. Повышенный тонус гладкой мускулатуры бронхов является еще одним следствием гиперреактивности, что делает обоснованным применение теста с бронхолитиками; увеличение FEV₁ или PEF на 15% в течение 10—20 минут после ингаляции β₂-агониста короткого действия может рассматриваться как диагностический признак (см. рис.1-6) [21]. У больных с тяжелым нарушением бронхиальной проходимости для определения обратимости обструкции более целесообразно оценивать абсолютные показатели, чем относительные величины в процентах [22]. Бронходилатационный тест может быть диагностически значимым только при исходной легочной функции менее или равной 80% от должной (или лучшей). Например, большую ценность, особенно у детей, имеет проведение провокационного теста с физической нагрузкой с использованием стандартного 6-минутного протокола для диагностирования бронхиальной астмы, если после окончания нагрузки в течение 5—15 минут происходит падение ниже исходного уровня FEV₁ на 15% или PEF на 20% (рис.1-7) [23].

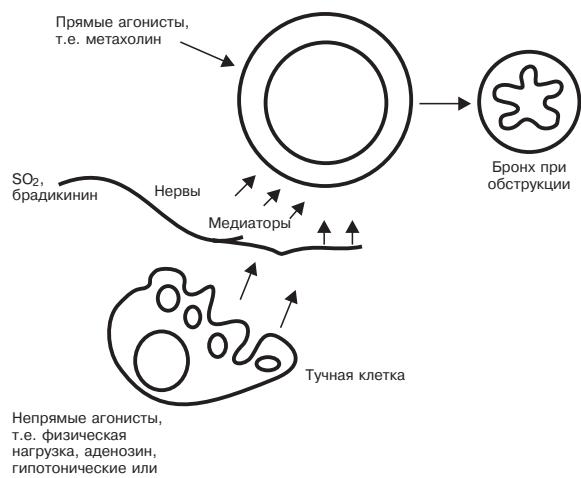
Бронхиальная обструкция

Существуют четыре вида механизмов бронхиальной обструкции. Каждый из них связан с воспалительным процессом в бронхах (рис.1-8).

- Острая бронхоконстрикция.** Механизм развития этого феномена различается в зависимости от воздействующего фактора. Аллергенидуцированная острая бронхоконстрикция возникает в результате IgE-зависимого высвобождения из тучных клеток медиаторов, включающих гистамин, простагландины и лейкотриены, которые спазмируют гладкую мускулатуру бронхов [24]. Эта реакция, которую иногда называют ранняя астматическая реакция, является основой в формировании бронхоспазма при контакте с аэроаллергенами. Астму, вызываемую приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) также связывают с выбросом медиаторов, в особенности лейкотриенов, хотя точные механизмы этого ответа еще не установлены [25,26].

Острая бронхоконстрикция может также наступать вследствие развития при астме гиперреактивности бронхов к различным стимулам, что является следствием воспалительного процесса. Механизмы этого феномена описаны в предыдущем разделе, посвященном гиперреактивности. Острый бронхоспазм могут вызывать многие стимулы, такие как ингаляция аллергенов, физическая нагрузка, холодный воздух, пары и химикаты, а также яркое выражение эмоций, например, плач и смех. Действие этих факторов объясняется комбинацией прямого бронхоконстрикторного воздействия, выброса медиаторов из воспалительных клеток, стимулированных цитокинами, а также возбуждением местных и центральных рефлексов.

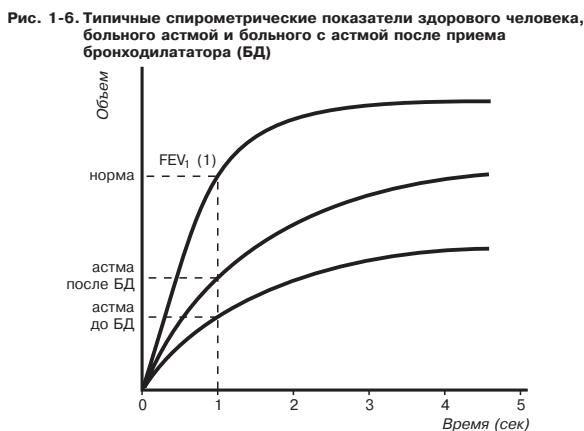
Рис. 1-3. Концепция прямой и непрямой гиперреактивности бронхов





Эта кривая показывает гиперреактивность бронхов (PEF или FEV₁). Часто это концентрация или доза, вызывающая падение показателей более 20% от исходных.

Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.



Примечание: каждое значение — наилучшее из трех попыток.

Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

Уменьшение симпатомиметического тонуса при применении β -блокаторов может также вызывать острый выраженный бронхоконстрикцию в добавление к содружественному действию высвобождаемых бронхоконстрикторных медиаторов (особенно ацетилхолина) [27].

Острый бронхоспазм быстро снимается с помощью ингаляционных бронхолитиков, например, с помощью β_2 -симпатомиметиков короткого действия [21].

- **Отек бронхиальной стенки.** Отек, приводящий к набуханию бронхиальной стенки, также приводит к обструкции дыхательных путей, что может сочетаться или не сочетаться с бронхоспазмом. Бронхолитики могут воздействовать на определенные компоненты такой обструкции, однако она более эффективно поддается лечению с помощью противовоспалительных лекарств, в особенности глюкокортикоидов. Отек как аллергический ответ проявляется уменьшением просвета воздухоносных путей, возникающим через 6—24 часа после контакта с аллергеном, что описывается как поздняя астматическая реакция [24]. Увеличение микроваскулярной проницаемости и пропотевание жидкости приводят к утолщению слизистой и набуханию бронха в его глубоких слоях. Это вызывает набухание стенки бронха и потерю эластического возвратного давления. Оба феномена имеют отношение к синдрому гиперреактивности при астме [28,29].

• **Формирование хронической обструкции вязким секретом.** Этот компонент наиболее тяжело поддается лечению, мало изучен; требуется обычно 6 и более недель лечения кортикоидами для его обратного развития. Он характеризуется увеличением секреции, что в совокупности с наличием в слизи пропотевших в просвет бронхов сывороточных протеинов и клеточного детрита приводят к спрессовыванию слизи в пробки, которые обтурируют периферические бронхи, что характерно для бронхиальной астмы.

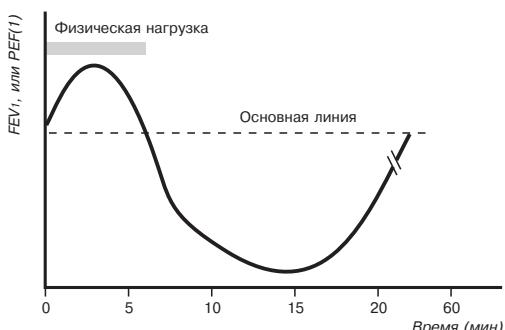
• **Перестройка бронхиального дерева.** В ряде случаев бронхиальная обструкция не поддается лечению глюкокортикоидами. Клеточной и молекулярной основой стероидной резистентности может быть уменьшение количества стероидных рецепторов; кроме того, это может быть связано со структурными изменениями в матриксе бронхов вследствие длительно текущего выраженного воспаления.

С клинической точки зрения воспаление дыхательных путей является наиболее вариабельным фактором, от которого зависит степень тяжести бронхиальной астмы, поэтому оно наиболее хорошо поддается лечению такими противовоспалительными препаратами, как кромогликат натрия, недокромил и кортикоиды. Однако при отсутствии симптомов болезни и обструкции бронхиального дерева астма остается в виде легкого воспаления дыхательных путей и наличия гиперреактивности бронхиального



Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

Рис. 1-7. Показатели спирометрии в ответ на физическую нагрузку: астма физического усилия после короткого периода бронходилатации



Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

дерева [6]. В случае смерти от бронхиальной астмы в бронхах обычно находят выраженную инфильтрацию бронхиального дерева эозинофилами, тучными клетками и мононуклеарами, причем вовлекаются как крупные, так и мелкие бронхи [2]. Между этими крайними состояниями лежат наиболее распространенные формы обострения болезни, которые характеризуются отеком слизистой, повышенной секрецией слизи и гиперреактивностью — как признаками воспалительного ответа.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АСТМЫ

Определение астмы может быть дано основываясь на патологических изменениях и последующих функциональных расстройствах (рис.1-9). Наибольший прогресс в подходах к ведению больных бронхиальной астмой достигнут в результате понимания астмы как персистирующего воспалительного ответа, варьирую-

Рис. 1-8. Факторы, способствующие бронхобструкции при астме



Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

щего по своей интенсивности, что отражается на клинической картине болезни. Из-за отсутствия достоверных неинвазивных методов изучения воспаления при астме клиницистам и эпидемиологам приходится полагаться на опосредованные признаки. Рабочее описание бронхиальной астмы, основанное на функциональных расстройствах как следствиях воспаления, выглядит следующим образом:

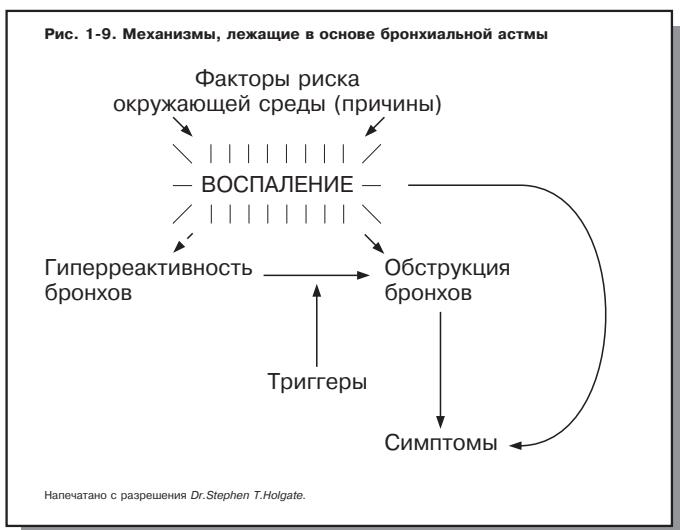
Астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки: тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. У предрасположенных лиц это воспаление приводит к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, тяжести в грудной клетке и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти симптомы обычно сопровождаются распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая, по крайней мере частично, обратима спонтанно или под влиянием лечения. Воспаление также вызывает содружественное увеличение ответа дыхательных путей на различные стимулы.

Многочисленные эпидемиологические исследования базируются на определении болезни только по одним симптомам, однако они сталкиваются с невозможностью объективизации бронхиальной обструкции и ее вариабельности. Во многих работах применяются вопросы, которые гипо- или гипердиагностируют бронхиальную астму. При эпидемиологических обследованиях "имеющаяся астма" означает наличие симптомов болезни в течение последнего года с проявлениями гиперреактивности. Оценка гиперреактивности и мониторирование РЕF как индекса калибра дыхательных путей являются ценными дополнениями для доказательства воспалительного ответа. Повышенная чувствительность к гистамину или метахолину (ценность исследования зависит от применяемого метода), вариабельность РЕF при мониторировании в течение 24 часов (процентное значение амплитуды), составляющая 20% и более, и увеличение FEV₁ на 15% от исходного уровня после ингаляции коротко действующего β₂-агониста являются принятыми критериями, объективно подтверждающими диагноз астмы (рис.1-4, 1-5 и 1-6). Следует, однако, отметить, что дневная вариабельность РЕF и другие признаки гиперреактивности связаны с астмой не напрямую, особенно у детей с легкими интермиттирующими симптомами болезни [30]. Более того, у некоторых больных бронхиальная гиперреактивность, измеряемая с помощью бронхиальной провокации, может значительно варьировать в течение длительного периода и не быть четко связанной в данное конкретное время с тяжестью заболевания, определяемой как по симптоматике, так и по уровню бронхиальной обструкции [31].

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Значительно продвинет наше понимание механизмов бронхиальной астмы исследование дыхательных путей путем биопсии слизистой и получения лаважа при бронхоскопии, однако обе техники имеют ограничения вследствие затруднения получения материала

Рис. 1-9. Механизмы, лежащие в основе бронхиальной астмы



из проксимальных отделов и выделения смывов с поверхности дыхательных путей. Учитывая, что бронхиальная астма варьирует по своей выраженности, следует иметь в виду возможность ошибки при заборе материала в различных участках бронхиального дерева, что может сделать трудной интерпретацию данных некоторых исследований, показывающих корреляцию клеточного ответа и признаков клинической активности. Таким образом, приоритетами для дальнейших исследований могут быть:

- Развитие надежных неинвазивных тестов, которые могли бы отражать степень воспаления. Его оценка может приуменьшаться, если исследователь полагается только на изучение функции легких.
- Исследование корреляции между патологическими изменениями и показателями функции легких, особенно у больных со значительно нестабильным или хроническим вялотекущим течением болезни, при которой важными являются изменения нейрогенного или структурального (матрикса) компонентов соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762.
2. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13: 27–33.
3. Gauldie J, et al. Effector function of tissue structural cells in inflammation, in Holgate ST, et al (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment*. London, Academic Press, 1993, pp 221–225.

4. Sur C, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 713–719.
5. Reed CE. Eosinophils in asthma: part 1, history and histogenesis, in Makino S, Gukuda T (eds), *Eosinophils, Biological and Clinical Aspects*. Boca Raton, LA, CRC Press, 1993, pp 325–328.
6. Beasley R, et al. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806–817.
7. Liu MC, et al. Evidence for elevated levels of histamine, prostaglandin D2, and other bronchoconstricting prostaglandins in the airways of subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 126–132.
8. Robinson DS, et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298–304.
9. Saetta M, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301–306.
10. Pin I, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–29.
11. Montefort S, et al. The site of disruption of the bronchial epithelium in asthmatic and nonasthmatic subjects. *Thorax* 1992; 47: 499–503.
12. Brewster CE, et al. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Molecular Biol* 1990; 3: 507–511.
13. Cookson WOCM. Genetic aspects of atopy, in Burr ML (ed), *Epidemiology of Clinical Allergy. Monographs in Allergy*. Basel, Karger, 1993, no 31, pp 171–189.
14. Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 317–321.
15. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71–75.
16. Cockcroft DW, et al. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235–243.
17. Chai H, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323–327.
18. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983; 38: 760–765.

19. *Sterk PJ, et al.* Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16): 53—83.
20. *Ryan G, et al.* Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway caliber. *Thorax* 1982; 37: 423—429.
21. *Tashkin DP.* Measurement and significance of the bronchodilator response, in Jenne JW, Murphy S (eds), *Drug Therapy for Asthma: Research and Clinical Practice Series: Lung Biology on Health and Disease* (Lenfant C, ed). New York, Marcel Dekker, 1987, 31: 535—613.
22. *Dekker FW, et al.* Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47: 162—166.
23. *Eggleson PA.* Exercise-induced asthma, in Tinkleman DG, Naspritz CK (eds), *Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1992, pp 429—446.
24. *Holgate S.* Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48: 103—109.
25. *Israel E, et al.* The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447—1451.
26. *Szczeklik A.* The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588—593.
27. *Barnes PJ.* Neuromodulation in the airways. *Physiol Rev* 1992; 72: 699—729.
28. *James AL, Pare PD, Hogg JC.* The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 242—246.
29. *Hogg JC.* The pathology of asthma, in Holgate ST, et al (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment*. London, Academic Press, 1993, pp 17—25.
30. *Clough JB, Williams JD, Holgate ST.* The profile and spectrum of bronchial responsiveness and its relationship to atopy and wheeze in 7- and 8-year-old children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1992; 67: 574—579.
31. *Josephs LK, et al.* Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma: a longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 350—357.