

ГЛАВА IV

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АСТМЫ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся рецидивирующими обострениями.
- В регулировании воспалительного процесса и проходимости бронхиального дерева имеет значение воздействие нейрогенных факторов.
- Воспаление дыхательных путей и/или нарушение нервной регуляции могут обуславливать рецидивирующие обострения болезни.
- Степень выраженности воспалительных реакций и нейрогенных нарушений может варьировать у пациентов, а также с течением времени у одного и того же пациента.
- Хроническое воспаление дыхательных путей и рецидивирующие обострения заболевания обуславливаются иммунологическими и неиммунологическими механизмами.

Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы описывает его как характерный воспалительный процесс в бронхиальной стенке, который вызывает развитие бронхиальной обструкции и повышенной гиперреактивности, предрасполагая таким образом бронхиальное дерево к сужению в ответ на различные стимулы (см. рис.1-8 и 4-1). Характерными чертами этого воспаления являются повышенное количество активированных эозинофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов в слизистой бронхиального дерева и его просвете, а также увеличение толщины ретикулярного слоя базальной мембранны (субэпителиальный фиброз). Эти изменения могут присутствовать даже при наличии астмы, которая не проявляет себя симптомами.

Повторяемость возникновения симптомов болезни и обратимой обструкции бронхиального дерева, что является характерным нарушением функции легких при астме, связана с повышенным воспалительным ответом. В качестве модели обострения бронхиальной астмы может быть рассмотрено возникновение астматических реакций в лабораторных условиях через 4—12 часов послеprovokacii аллергенами или химическими сенсибилизаторами. Если изучить этот процесс детально, окажется, что эти реакции связаны с транзиторным повышением количества нейтрофилов и последующим значительно более существенным увеличением числа и активности эозинофилов и Т-лимфоцитов, а также появлением микроваскулярного пропотевания жидкости (см. главу, посвященную определению).

ВОСПАЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Механизм воспаления респираторного тракта состоит из каскада событий — выброса иммунологических медиаторов в результате реализации как IgE-зависимых Т-лимфоцитзависимых, так и IgE-независимых Т-лимфоцитзависимых механизмов. Общим результатом является рекрутирование воспалительных клеток из кровотока, что включает разрегулировку молекул эндотелиальной адгезии и их reciprocalных лиганд, представленных на лейкоцитах.

Иммунологические механизмы

В большинстве случаев астма первично является аллергической болезнью, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм [1].

Иммунная система функционально разделена на антитело-зависимый иммунитет и клеточнозависимые процессы [2]. В-лимфоциты продуцируют и секретируют специфические антитела, тогда как Т-лимфоциты, в добавление к функции регуляции В-лимфоцитов, оказывают провоспалительное действие с помощью экспрессии цитотоксической активности (CD8+) и секреции цитокинов.

Основным шагом в генерации иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов антигеном, соответствующим представляемым им с помощью вспомогательных клеток (например, дендритические клетки, макрофаги и В-лимфоциты), и вовлечение основного комплекса гистосовместимости (молекулы ОКГ класса II). Тесное взаимодействие между представляющими антиген В-лимфоцитами и аллергенспецифическими Т-лимфоцитами, вовлекающее множество рецепторов поверхности клеток и молекул адгезии, приводит к переключению синтеза В-лимфоцитами IgG и IgM на синтез аллергенспецифического IgE. В этом процессе участвуют CD40 и CD40 L-лиганд на В-лимфоцитах и Т-лимфоцитах соответственно, что в основном регулируется интерлейкином 4 [3—5].

Медиаторы воспаления

Иммунологический каскад и последующая воспалительная реакция являются результатом взаимодействия воспалительных медиаторов и цитокинов, секретированных как из резидентных, так и из инфильтрирующих клеток [6—8]. Каждый из многих секретируемых медиаторов имеет отношение к развитию характерного патологического процесса, который возникает при бронхиальной астме и увеличивается в своей интенсивности во время обострений болезни. В комплексе эти медиаторы приводят к бронхоспазму, гиперсекреции бронхиального дерева и отеку слизистой, что характеризует обострение бронхиальной астмы. Хотя некоторые медиаторы обладают специфическим эффектом, многие (например, лейкотриены и простаноиды) могут действовать на различные типы клеток. Прогрессу изучения в этой области будут способствовать наличие новых антагонистов

медиаторов и ингибиторов синтеза, а также усовершенствование систем биологической детекции. В настоящее время изучается роль каждого медиатора и взаимодействия между ними.

IgE-зависимый Т-лимфоцит/ зависимый механизм

В-лимфоциты секретируют специфический IgE, что контролируется клоном специфического подтипа Т-лимфоцита (Th2), который появляется после экспозиции антигена, представленного вспомогательными клетками. При наличии сенсибилизации к специальному аллергену реэкспозиция ткани к тому же аллергену усиливает продукцию специфического IgE, который прикрепляется к специфическим рецепторам на мемbrane тучной клетки, а также базофилов и эозинофилов (Fc epsilon RI), макрофагов, эозинофилов и тромбоцитов (Fc epsilon RI). Аллерген-специфический IgE на поверхности клеток ведет к их активации, сопровождающейся выбросом как преформированных (находящихся в гранулах), так и вновь генерированных медиаторов, которые обуславливают регулирование воспалительного каскада [8].

Недавно было показано, что тучные клетки и базофилы человека поддерживают синтез IgE В-лимфоцитами с помощью сочетания выброса IL-4 и вовлечения CD40, что свидетельствует о роли

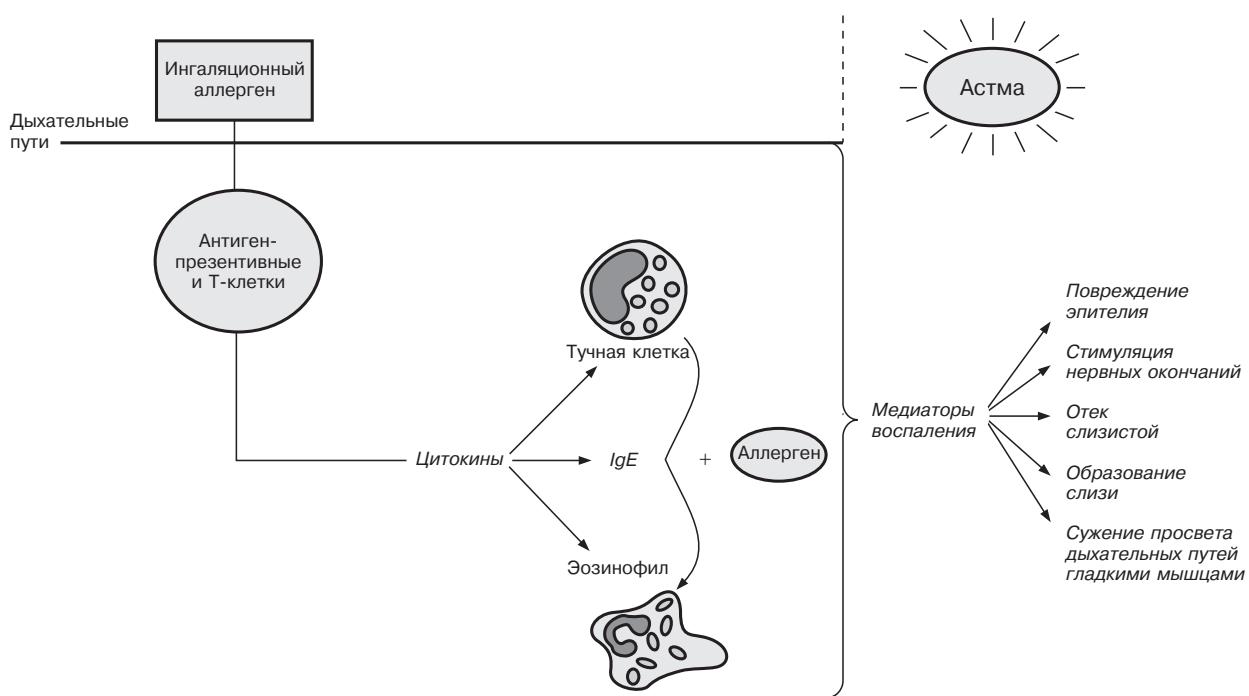
тучных клеток и базофилов в инициировании и поддержании аллергической реакции в тканях с помощью IgE-зависимого Т-лимфоцит/независимого механизма [3].

IgE-независимый Т-лимфоцит/ зависимый механизм

Помимо вовлечения IgE, Т-лимфоциты при наличии соответствующего антигена могут высвобождать цитокины, которые вызывают накопление и активацию лейкоцитов, в особенности эозинофилов. В этом случае они могут прямо провоцировать начало воспалительного каскада.

При наличии сенсибилизации дальнейшая экспозиция антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов, которые обладают способностью как стимулировать продукцию IgE (хелперная функция), так и с помощью секреции других цитокинов привлекать и активировать другие лейкоциты. Таким образом, с помощью последнего механизма Т-лимфоциты могут напрямую усиливать рост, дифференцировку, активацию и выживание тучных клеток. В этом смысле активированные Т-лимфоциты сами по себе являются провоспалительными клетками и поэтому они действуют как клетки-хелперы для стимуляции IgE В-лимфоцитами. В дополнение к белковым субстанциям, способным стимулировать полиморфонуклеарные лейкоциты, активированные Т-

Рис. 4-1. Взаимосвязь между воспалением дыхательных путей и развитием симптомов астмы, гиперреактивности бронхов и бронхоконстрикцией



Напечатано с разрешения Dr.Martin R.Partridge.

лимфоциты являются основным источником других цитокинов, принадлежащих к пятигенной группе, включая гранулоцит-макрофаг колонийстимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкин-3 (IL-3), IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые оказывают отчетливое действие на воспалительные клетки, в особенности на эозинофилы, которые доминируют в воспалительной картине астмы [7]. Таким образом активированные Т-лимфоциты инициируют и поддерживают аллергическое воспаление в дыхательных путях, и, как следствие, прямо участвуют в патологических изменениях, приводящих к обострению бронхиальной астмы [7,8].

Как у мышей, так и у человека, на основе профиля продукции цитокинов описаны по крайней мере 2 подтипа лимфоцитов, относящихся к Т-хелперам (Th), CD4+ [4,9].

Хотя оба подтипа Т-лимфоцитов секретируют IL-3 и GM-CSF, подтип Th1 преимущественно продуцирует IL-2, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез гамма-интерферона (IFN-gamma), ингибирующего активацию В-лимфоцитов и синтез ими IgE, а также туморнекротизирующий фактор бета (TNF-beta) [4,9]. Эти цитокины отвечают за развитие классической реакции гиперчувствительности замедленного типа (тип 4).

Подтип Th2 продуцирует и секreteирует IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, но не IL-2 и IFN-gamma. Через специфическое действие этих цитокинов на В-лимфоциты, тучные клетки и эозинофилы Th2-лимфоциты могут вызывать характерный для астмы воспалительный ответ [4,9]. Благодаря этому, как полагают, Th2-лимфоциты ответственны за развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа (тип 1), связанной с аллергическими заболеваниями, включая астму. В подтверждение этой гипотезы в последних исследованиях было показано, что у лиц с атопией находят увеличение доли Th2-лимфоцитов в периферической крови и дыхательных путях [7,9].

В отличие от Т-хелперов, большинство цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов распознает эндогенные антигены, обычно представленные вместе с молекулами МНС класса I. Этот тип клеточно-опосредованного иммунитета в основном играет роль при ответе на внутриклеточную инфекцию и опухоли. Однако появляются свидетельства, что эти клетки также могут быть вовлечены в воспалительный ответ при некоторых формах астмы, включая чувствительность к изоцианатам [10,11].

Т-лимфоциты способны влиять на адгезию, движение и активацию эозинофилов [7,12] и через стимуляцию этих клеток вызывать повреждение тканей. У больных бронхиальной астмой наблюдается повышенное количество активированных CD25+ (имеющих рецепторы к IL-2) Т-лимфоцитов и активированных эозинофилов и тучных клеток. Наличие активированных лимфоцитов и эозинофилов при биопсии бронха у больных с астмой с наличием атопии и без нее показывает, что взаимодействие Т-лимфоцитов и эозинофилов является важным при различной форме заболевания. Это было подтверждено нахождением в биоптате бронхов больных бронхиальной астмой клеток с экспрессией IL-5-мессенджера РНК [7,8]. Для эозинофилов важным регулиру-

ющим веществом является IL-5, причем уровень его экспрессии в слизистой бронха больных бронхиальной астмой коррелирует с маркерами Т-лимфоцитов и активации эозинофилов [7—9].

Молекулы адгезии

Механизм рекрутования воспалительных клеток при бронхиальной астме известен. Увеличение количества нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в слизистой бронхиального дерева во время обострения болезни идет параллельно с повышенной экспрессией специфических молекул адгезии в эндотелиальных клетках посткапиллярных венул [7,12]. К ним относятся Е-селектин, внутриклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1) и молекула адгезии клетки сосуда-1 (VCAM-1). Молекулы эндотелиальной адгезии вовлекают в процесс активированную форму лиганд комплемента (как лектины, так и интегрины) на активированных лейкоцитах. Например, LFA-1 и Mac-1 на Т-лимфоцитах и эозинофилах взаимодействуют с ICAM-1, а VLA-4 с VCAM-1 [7,12]. Нарушение регуляции этих молекул медиаторами и цитокинами является первым шагом, который позволяет подойти к стенке посткапиллярной венулы, перейти через нее и в дальнейшем мигрировать в слизистую.

КонSTITУЦИОНАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Интересным является факт, что, как выяснено, резидентные клетки бронхиального дерева способны выделять ряд цитокинов, которые могут иметь отношение к хронизации воспаления в дыхательных путях, характерной для астмы у человека, в отличие от аллерген-сенсибилизированной "модели" болезни у животных. Эпителий является источником IL-6, IL-8, GM-CSF, IL-18 и TNF-alpha. Эндотелий может вырабатывать IL-8, IL-5 и GM-CSF, а фибробласты являются важным источником фактора роста тучных клеток, сKit-лиганды (фактор стволовой клетки) и GM-CSF и IL-8 [6]. В комплексе эти цитокины могут обеспечивать неиммунологический механизм усиления и поддержания воспалительного ответа.

НЕЙРОГЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Многие неспецифические стимулы (например, дым, двуокись серы, пыль, холодный воздух) провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции сенсорных рецепторов в дыхательных путях. Этот физиологический защитный механизм может провоцировать бронхоконстикацию как у здоровых лиц, так и у больных бронхиальной астмой. Однако у тех, кто болеет астмой, ответ бронхиального дерева развивается при более низком уровне стимуляции, и интенсивность этого ответа (гиперреактивность бронхиального дерева) более выражена по сравнению со здоровыми. В прошлом считалось, что повышенная активность парасимпатической нервной системы может иметь отношение к гиперреактивности бронхиального дерева при астме [13]. Последующие рабо-

ты показали, что хотя данный механизм может вовлекаться, это не является основной причиной бронхиальной обструкции при астме [14].

Система иннервации дыхательных путей сейчас представляется гораздо более комплексной. Помимо классических холинергического и адренергического механизмов были описаны неадренергические нехолинергические пути нервной регуляции бронхов у человека [14]. Обнаружение рампространенной сети нервных волокон, содержащих мощные пептиды, помимо классических нейротрансмиттеров, оживило интерес к возможным расстройствам нейрогенного контроля дыхательных путей в процессе развития бронхиальной астмы.

Субстанция Р (SP), нейрокинин А (NKA), нейрокинин В (NKB), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) и вазоактивный интестинальный пептид (VIP) являются наиболее хорошо изученными нейропептидами. Некоторые раздражающие вещества, в добавление к их потенцированию вагусобусловленной бронхоконстикции, стимулируют сенсорные нервы, в особенности окончания немиелинизированных сенсорных С-волокон, что вызывает выброс SP, NKA и других связанных с ними нейропептидов, обладающих широким спектром действия на дыхательные пути. Нейропептиды могут иметь отношение к развитию большинства характерных признаков обострения бронхиальной астмы, включая гиперсекрецию слизи, сокращение гладкой мускулатуры, пропотевание плазмы, активацию воспалительных клеток и адгезию. Нейтральная эндопептидаза (NEP) — энзим, который находится на поверхности клеток, содержащих рецепторы для нейропептидов (например, эпителий бронхиального дерева, гладкая мускулатура и эндотелиальные клетки). NEP расщепляет и инактивирует нейропептиды, ограничивая таким образом их концентрацию на рецепторах клеточной поверхности и модулирует ответ клеток-мишеней. Повышенный выброс нейропептидов, уменьшенная активность нейтральной эндопептидазы или то и другое могут иметь значение при обострениях бронхиальной астмы. Однако активность нейтральной пептидазы при бронхиальной астме легкого персистирующего течения не уменьшается [15—17].

Вазоактивный интестинальный пептид локализуется на эфферентных холинергических нервах дыхательных путей, где он действует в содружестве с ацетилхолином и тем самым может действовать как тормозящая система для бронхоконстикции, вызванной холинергическим стимулом. При астме, по-видимому, нет серьезных дефектов в неадренергической-nehолинергической иннервации, хотя воспаление в бронхиальном дереве может вызывать в ней функциональные расстройства. В бронхиальном дереве больных бронхиальной астмой воспалительные клетки, такие как эозинофилы, нейтрофилы и тучные клетки, могут выбрасывать различные пептидазы (например, триптазу), которые обладают способностью разрушать VIP. Последующая усиленная рефлекторная бронхоконстикция может являться признаком развития гиперреактивности бронхиального дерева, связанной с воспалением в дыхательных путях.

Реактивный газ окись азота (NO) формируется из аргинина в нейрональной и ненейрональной тканях с помощью синтетазы окиси азота. Существуют свидетельства, что при астме имеется нарушение регуляции редуцированной (подавленной стероидами) формы этого энзима в эпителии [18]. Окись азота является мощным вазодилататором, а также бронхоконстриктором. Это вещество, возможно, является нейротрансмиттером неадренергических нехолинергических ингибиторных нервов [19], которые, возможно, имеют отношение к регуляции тока крови в бронхах и ткани легких, а также к иммунной регуляции. Таким образом, нарушения в его продукции и/или разрушении могут иметь отношение к патофизиологии астмы [20].

Играют ли расстройства нейрогенного контроля дыхательных путей роль в развитии воспаления в бронхиальном дереве, гиперреактивности и бронхиальной обструкции — это требует дальнейшего уточнения. Помочь в разрешении этой проблемы может наличие мощных и селективных ингибиторов и антагонистов.

СИМПТОМЫ АСТМЫ

Характерными симптомами астмы являются кашель, тяжесть в грудной клетке, хрипы и диспноэ. У разных больных наблюдаются различные комбинации и выраженность этих симптомов. Кашель, возможно, является следствием стимуляции сенсорных нервов медиаторами воспаления, и это особенно важно при кашлевом варианте астмы и астме у детей [21]. Заложенность в грудной клетке и хрипы чаще всего вызваны обструкцией бронхиального дерева [22]. Диспноэ (литературно — тяжелое дыхание), возможно, отражает усиленную работу при дыхании и повышенную активность дыхательной мускулатуры, изменения в сопротивлении легких и прямую нейрогенную стимуляцию соответствующими медиаторами воспаления.

БРОНХИАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ ПРИ АСТМЕ

К бронхиальной обструкции при астме могут приводить многие факторы, включая прямое и непрямое (нейрогенное) сокращение гладкой мускулатуры, отек, формирование слизистых пробок и перестройку стенки дыхательных путей; каждый из них связан с воспалительным процессом. Эти факторы могут варьировать у разных больных с бронхиальной астмой, что ведет к значительным различиям в клинической картине. Данное обстоятельство приводит к появлению гипотезы, что астма не является одной болезнью, а что это более общее заболевание или клиническое выражение различных патологических механизмов.

Острый бронхоспазм может возникать как следствие состояния гиперреактивности бронхов и провоцироваться путем ингаляции аллергена и последующим высвобождением медиаторов из тучных клеток. Прямое измерение медиаторов в бронхоальвеолярном лаваже и применение специфических ингибиторов и антиаго-

нистов показало, что лейкотриены (C4 и D4), простагландины (PGD2, TxA2 и PGF2-alpha), а также гистамин являются наиболее значимыми медиаторами при формировании бронхиальной обструкции, индуцированной ингаляцией аллергена. Острую бронхоконстрикцию могут также провоцировать физическая нагрузка и гипертонический раствор путем прямой (не через IgE) стимуляции высвобождения из тучных клеток некоторых из тех же медиаторов. Ответом в основном является действие этих медиаторов на гладкую мускулатуру, а не вазодилатация или формирование отека. Нейрогенные рефлексы могут способствовать усилению этого ответа путем высвобождения нейропептидов и нарушения регуляции рецепторов эффекторных клеток в воспалительном микроокружении.

Обратимая бронхиальная обструкция и гиперреактивность бронхиального дерева

Характерной чертой астмы является обратимая бронхиальная обструкция. Дневные колебания ее степени коррелируют со степенью бронхиальной гиперреактивности [23]. Это показывает, что за формирование этих характеристик бронхиальной астмы ответственны сходные механизмы.

Обратимая бронхиальная обструкция и преходящее повышение бронхиальной гиперреактивности, связанные с обострением болезни, возможно, вызываются острой воспалительной реакцией в дыхательных путях. Действительно, было показано не только наличие острого воспаления во время обострения астмы, но и предупреждающее или купирующее влияние на симптомы, изменение функции легких и увеличение бронхиальной гиперреактивности противовоспалительных препаратов [23].

У большинства больных бронхиальной астмой гиперреактивность бронхиального дерева присутствует даже тогда, когда у них отсутствуют симптомы болезни, а также после интенсивного лечения противовоспалительными препаратами, способными свести к минимуму дневные разбросы бронхиальной обструкции. Этот компонент бронхиальной гиперреактивности, долго длиющийся и плохо обратимый как спонтанно, так и под влиянием лечения, может быть обусловлен измененной нервной регуляцией или перестройкой бронхиального дерева, что ведет к перманентным структурным и функциональным изменениям в клетках-резидентах в респираторном тракте [24,25].

Необратимая бронхиальная обструкция

Хорошо известно, что у ряда больных наступает необратимая обструкция бронхиального дерева. Это может вызываться увеличением толщины стенки респираторного тракта в результате аккумуляции воспалительных клеток, отека, повышения толщины гладкой мускулатуры, субэпителиального фиброза и перестройки стенки респираторного тракта, обструкции просвета бронхов экссудатом и слизью, изменений эластических свойств стенки бронха или потери интеграции между дыхательными путями и окружающей паренхимой [26]. У большинства больных гипертрофия глад-

кой мускулатуры более выражена в центральных бронхах, хотя у некоторых больных она распространяется на периферические бронхиолы [27,28].

Этапы развития болезни проследить бывает трудно, особенно если факторы риска, которые вызывают болезнь и ее обострение, не могут быть идентифицированы (см. главу, посвященную эпидемиологии). В этом отношении при профессиональной астме можно выяснить некоторую полезную информацию. Если экспозиция продолжается после установления диагноза, течение профессиональной бронхиальной астмы не облегчается, а наоборот, персистирует или утяжеляется, что доказывается по повышенной гиперреактивности бронхов и формированию хронической обструкции бронхиального дерева [29]. Большинство больных профессиональной бронхиальной астмой не выздоравливают полностью даже после многих лет отсутствия контакта с виновным фактором. Последние исследования показали, что персистенция признаков профессиональной астмы связана с продолжающимся воспалением в респираторном тракте. Это свидетельствует о том, что воспалительный процесс, однажды инициированный, может продолжаться даже в отсутствие действия факторов окружающей среды. Однако некоторые патологические черты астмы (включая субэпителиальный фиброз) могут подвергаться обратному развитию после прекращения воздействия сенсибилизирующего агента [30].

ИЗМЕНЕНИЯ ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ ПРИ АСТМЕ

При стабильном, контролируемом течении астмы газы крови обычно находятся в пределах нормы, даже если имеются значительные нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений [31]. У некоторых больных можно обнаружить небольшую гипокапнию и респираторный алкалоз в сочетании с нормальным напряжением кислорода или с небольшой гипоксемией, возможно, в результате гипервентиляции, как компенсации гипоксемии. При обострениях астмы наблюдаются различные комбинации гипоксемии и гипокапнии, гипоксемии и нормо- или гиперкапнии, а также ацидоз в зависимости от тяжести состояния [31]. Гипоксемия чаще всего возникает в результате нарушений в распределении вентиляции как следствия воспаления в периферических бронхах, в то время как гиперкапния в основном вызывается недостаточностью респираторной помпы [32].

НОЧНАЯ АСТМА

Пробуждение ночью из-за кашля, хрипов или одышки, либо чувство тяжести в груди ночью или при пробуждении утром — характерные клинические черты астмы. Это нарушает сон или воздействует на дневную активность. В патогенезе ночной обструкции бронхиального дерева наибольшую роль играют увеличение парасимпатического тонуса и уменьшение бронходилатирующей активности неадренергических механизмов, а также

уменьшение остаточного объема легких и ночное усиление воспалительного процесса [33]. Также при развитии ночных приступов астмы могут иметь значение наличие аллергенов в спальне, ночная гиповентиляция или гипервентиляция, а также гастроэзофагеальный рефлюкс.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приоритетами при дальнейшем изучении механизмов развития бронхиальной астмы должны быть:

- Изучение генетики астмы, например, физиологических механизмов, повреждение которых происходит на генетическом уровне и которые предрасполагают к развитию астмы (иммунный ответ, воспалительный каскад, нейрогенный контроль).
- Идентификация механизмов, с помощью которых причинные факторы риска ведут к развитию астмы, например, сенсибилизирующие аллергены и химикаты.
- Идентификация механизмов, с помощью которых факторы риска, являющиеся триггерами, вызывают обострение астмы:
 - сенсибилизирующие аллергены и химикаты
 - вторичные иммунные реакции
 - воспаление в бронхиальном дереве
 - нейрогенный контроль астмы
 - другие.
- Идентификация механизмов хронизации астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bukantz SC, Lockey RF.* IgE immediate hypersensitivity, in Weiss EB, Stein M (eds), Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 8.
2. *Roitt IM.* Immunology, Physiology Pathology, and Clinic. London, Blackwell Scientific, 1992.
3. *Gauchat JF, et al.* Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; 365: 340–343.
4. *Romagnani S.* Role of Th2 lymphocytes in the genesis of allergic disorders and mechanisms involved in their development, in Holgate ST, et al (eds), Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment. London, Academic Press, 1993, ch 13.
5. *Snapper CM, Mond JJ.* Towards a comprehensive view of immunoglobulin class switching. *Immunol Today* 1993; 14: 15–17.
6. *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, ch 17.
7. *Holgate S.* Mediator and cytokine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48: 103–109.
8. *Kay AB.* Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893–910.
9. *Del Prete G.* Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy* 1992; 47: 450–455.
10. *Dei Prete GF, et al.* Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1445–1449.
11. *Kemeny DM, Diaz-Sanchez D, Holmes BJ.* CD8+T cells in allergy. *Allergy* 1992; 47: 12–21.
12. *Montefort S, Holgate ST, Howarth PH.* Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1993; 6: 1044–1054.
13. *Nadel JA.* Autonomic regulation of airway smooth muscle, in Nadel JA (ed), Physiology and Pharmacology of the Airways. New York, Marcel Dekker, 1980, ch 5.
14. *Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG.* Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1187–1198, 1391–1399.
15. *Cheung D, et al.* An inhaled neutral endopeptidase inhibitor, thiorphan, enhances airway narrowing to neuropeptides in asthmatic subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A682.
16. *Cheung D, et al.* The effect of an inhaled neutral endopeptidase inhibitor, thiorphan, on airway responses to neuropeptides in normal humans in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1275–1280.
17. *Cheung D, et al.* Neutral endopeptidase activity and airway hyperresponsiveness to neuropeptides in asthmatic subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1467–1479.
18. *Hamid Q, et al.* Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510–1513.
19. *Barnes PJ, Belvisi MG.* Nitric oxide and lung disease. *Thorax* 1993; 48: 1034–1043.
20. *Kharitonov SA, et al.* Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–135.
21. *Milgrom H.* Cough variant asthma, in Weiss EB, Stein M (eds), Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 50.
22. *Loudon RG, Murphy RLH Jr.* Wheezing, in Weiss EB, Stein M (eds), Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 51.
23. *Cockcroft DW, O'Byrne PM.* Mechanisms of airway hyperresponsiveness, in Weiss EB, Stein M (eds), Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 4.

24. *Bousquet J, et al.* Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3–11.
25. *Lambert RK, et al.* Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2771–2781.
26. *Wiggs B, et al.* A model of the mechanics of airway narrowing in asthma, in Kaliner MA, Barnes PJ, Person CGA (eds), *Asthma: Its Pathology and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1991, ch 3.
27. *Carroll N, et al.* The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405–410.
28. *Ebina M, et al.* Hyperreactive site in the airway tree of asthmatic patients revealed by thickening of bronchial muscles. A morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1327–1332.
29. *Chan-Yeung M, Malo JL.* Natural history of occupational asthma in Bernstein IL, et al (eds), *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993, ch 14.
30. *Saetta M, et al.* Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 169–174.
31. *Rodriguez-Roisin R, Roca.* Ventilation-perfusion abnormalities in bronchial asthma. *Thorax*, in press.
32. *Williams AJ.* Physiology and gas exchange, in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 26.
33. *Douglas NJ.* Nocturnal asthma [editorial]. *Thorax* 1993; 48: 100–102.