

# ГЛАВА

## II

***ЭПИДЕМИОЛОГИЯ***

## **КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:**

- Астма — одно из наиболее распространенных заболеваний в мире, которое поражает все большее число детей.
- Астма возникает среди населения всех стран вне зависимости от уровня их развития, однако более благополучные популяции чаще поражаются этой болезнью.
- Повышение распространенности астмы может быть связано с факторами окружающей среды, включая увеличение уровня аллергенов и поллютантов.
- Астма может нарушать качество жизни и быть основной причиной невозможности учиться и работать.
- Для выработки наиболее эффективного плана мероприятий, направленных на улучшение здоровья населения, необходимы данные о заболеваемости, распространенности, госпитализациях и смертности от бронхиальной астмы, которые должны быть получены с использованием стандартных методик.

Бронхиальная астма — проблема мирового масштаба. Распространенность астмы у детей варьирует в различных популяциях от почти 0 до 30%. Имеются достоверные доказательства того, что количество больных растет повсеместно, однако данных, почему это происходит и почему распространенность различается в разных странах, пока недостаточно. На сегодняшний день цифры касаются в основном западных развитых стран, откуда преимущественно берется информация. Специалисты разрабатывают эффективные программы по предупреждению и лечению астмы, однако пока трудно оценить влияние таких руководств на больших популяциях.

В этой главе в первую очередь определяются термины, необходимые для эпидемиологического исследования бронхиальной астмы, приводятся современные данные по распространенности, болезненности и смертности от астмы, а также разделы, знания в которых недостаточны для анализа этих аспектов. В особенности недостает сведений о болезненности и экономической эффективности различного лечения в различных странах, включая развивающиеся. Приводится тест-лист, который может быть использован для оценки астмы как проблемы в различных местностях или странах. Глава заключается рекомендациями по дальнейшим исследованиям. Они должны быть направлены на нивелирование пробелов в знаниях путем создания одинаковых, хорошо оформленных протоколов для исследования распространенности, болезненности и смертности, особенно в развивающихся странах.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Ниже перечисляются термины, их определения, которые связаны с эпидемиологией бронхиальной астмы.

- **Распространенность.** Процент популяции, страдающей болезнью, расстройством, нарушением. Кумулятивная распространенность — общее число больных к определенному времени. Точечная распространенность — количество больных в определенный момент времени.
- **Заболеваемость.** Количество лиц, заболевших в течение определенного периода времени (обычно в течение года), выраженное в процентах от популяции.
- **Болезненность.** Степень нарушения качества жизни.
- **Реактивность дыхательных путей.** Ответ дыхательных путей на различные провоцирующие стимулы.
- **Гиперреактивность дыхательных путей.** Состояние, при котором спазм дыхательных путей наступает слишком легко или слишком сильно в ответ на провокацию. При персистирующей астме бронхиальное дерево демонстрирует гиперреактивность ко многим провоцирующим стимулам. Для оценки гиперреактивности требуется определение объективных параметров.
- **Атопия.** Склонность, обычно генетическая, к развитию IgE-зависимого ответа на воздействие распространенных аллергенов окружающей среды.

### **Определение популяций**

Определение обеспеченной, частично обеспеченной и необеспеченной популяции основывается на экономическом статусе.

- **Обеспеченная популяция.** Эта популяция имеет адекватные жилищные условия, водоснабжение и пищу. Большинство лиц этой группы пользуется универсальной системой здравоохранения и медикаментами (или достаточно обеспечены для того, чтобы оплатить адекватную медицинскую помощь).
- **Частично обеспеченная популяция.** Эта популяция имеет стесненные жилищные условия, обеспечена достаточным количеством воды для гигиенических мероприятий, достаточным питанием, однако имеет только частичное медицинское обслуживание и социальное обеспечение. Медикаменты имеются, однако высокие цены не позволяют их покупать в достаточном количестве. Большинство населения земного шара — частично обеспеченные.
- **Необеспеченная популяция.** Люди, не имеющие приемлемых жилищных условий и водоснабжения, также возможны трудности с питанием. Обеспечение медицинским обслуживанием плохое.
- **Мигранты.** Лица, мигрирующие либо осевшие в другой стране.

## **Определение стран**

- **Развитые страны.** Большинство населения принадлежит к обеспеченной популяции.
- **Развивающиеся страны.** Большинство населения частично обеспечено и стремится быть обеспеченным полностью.

## **Определение астмы для эпидемиологического исследования**

Трудности в определении бронхиальной астмы для эпидемиологических исследований хорошо известны. Несмотря на сотни сообщений о распространенности и болезненности в разных популяциях, несовершенство точного определения и стандартизованных методов делает относительное сравнение публикуемой распространенности в различных странах мира проблематичным. Таким образом, эти данные нелегко сравнивать, причем они несут мало информации для планирования здравоохранения или определения причинного агента. Тем не менее Европейское Экономическое Сообщество поддержало исследование [2] среди взрослых и проводящееся Международное исследование астмы и аллергии у детей (МИААД), осуществляющееся в 30 странах по всему миру с применением одинаковых подходов, что обеспечит получение важных данных, которые позволят в ближайшем будущем провести сравнение распространенности болезни.

## **Опросники**

Большинство исследований использует данные, полученные с помощью опросников, поэтому в зависимости от того, какое определение используется, возможно завышение или занижение распространенности болезни. Попытки стандартизации опросников проводились, однако при их составлении имеется потенциальная опасность различий при описании терминов в зависимости от разного уровня культуры популяции. Определение астмы в опросниках включает термин "хрипы когда-либо" (наименее полезное сведение, так как ответ зависит от способности индивидуума вспомнить событие) и "диагностированная астма" (возможно, более ценное понятие вследствие медицинской доказанности; однако в некоторых обществах у детей, имеющих астму, такой диагноз никогда не ставится) [3] (рис.2-1). Интересным является применение опросника в видеографе, что может преодолеть лингвистические и культурные различия [4].

## **Объективное измерение гиперреактивности бронхиального дерева**

Определение "имеющаяся астма" как наличие комплекса симптомов болезни в течение последнего года, ассоцииированного с гиперреактивностью дыхательных путей, выявленной с помощью ингаляции гистамина или метахолина, а также с помощью физической нагрузки, является, как было доказано, наиболее полезным, поскольку позволяет выявлять группу лиц с клинически значимой болезнью. У этих больных астма является персистирующей, поэтому такие больные нуждаются в более интенсивном

лечении, чем имеющие только симптомы заболевания или признаки гиперреактивности [1]. В развитых странах провокации метахолином или гистамином остаются методом выбора. Провокации физической нагрузкой (при строгом соблюдении условий, касающихся окружающей среды) также применяются в определенных популяциях, хотя такая проба не оценивает тех отклонений, которые выявляются с помощью метахолина или гистамина. Как альтернативу можно использовать серию измерений PEF в течение 1—2 недель для выявления вариабельности бронхиальной проходимости, однако это требует определенного уровня кооперации, что может быть затруднительным у здоровых лиц [5—8]. Становится ясным, что гиперреактивность и наличие симптомов болезни (хрипы, стеснение в груди и кашель) свидетельствуют о различных нарушениях в бронхиальном дереве, поэтому наличие обоих признаков указывает на выявление "клинически значимой" астмы, то есть болезни с риском появления повторяющихся симптомов. Используя это определение, можно получить материалы, которые позволяют сравнивать популяции, и информация о причинах, исходах и режимах лечения станет более значимой.

## **Оценка этиологических факторов**

Так как аллергия, как правило, сопутствует бронхиальной астме, важным мероприятием становится проведение тестов, позволяющих диагностировать аллергию. Наиболее простым методом является использование кожных проб с применением стандартизированного набора аллергенов, адаптированного к географической зоне (см. главу, посвященную диагностике и классификации). Альтернативой служит измерение специфического IgE, хотя последняя методика более дорогая. Удобным скрининговым методом выявления аллергии является определение общего сывороточного IgE. Решающей для интерпретации других данных может быть характеристика окружающей среды, в которой живет популяция. Окружающую среду можно оценить с помощью количественной оценки бытовых аллергенов (например, аллергена кошки или аллергена домашнего клеща в пыли матрацев), наличия фактора пассивного курения или аэрополлютантов.

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АСТМЫ**

На рис.2-1 представлены данные по распространенности имеющейся астмы, диагностированной астмы, наличию хрипов, гиперреактивности и атопии у детей. Наибольшее количество данных касается Англии и Австралии, меньшее — других стран [9]. Различия между обеспеченными, частично обеспеченными и необеспеченными популяциями существенны, причем наибольшая распространенность выявлена в Австралии. Недостаточность данных для оценки распространенности болезни в обеспеченных и необеспеченных популяциях является следствием реакции на различные аллергены, разную концентрацию аллергенов или различных факторов окружающей среды. Несмотря на то, что существуют предположения о меньшей распространенности аллергии у больных с паразитарными инвазиями, точных экспериментальных доказательств этому нет.

**Рис.2-1. Распространенность астмы среди детей, изученная с использованием методов, выявляющих гиперреактивность бронхов**

Страна	Год изучения	Количество	Возраст	Латентная астма	Установленная астма	Затруднения дыхания когда-либо	Гиперреактивность бронхов	Атопия (SPT)	Ссылки
Австралия	82	1487	от 8 до 10	5.4	11.10	21.7	10.1(H)	29.3	[70]
	86	1217	от 8 до 11	6.7	17.3	26.5	10.0(H)	31.9	[71]
	91	1575	от 8 до 11	9.9	30.8	40.7	16.0(H)	37.9	[72]
Новая Зеландия	81	813	9	11.1#	27.0		22.0(M)	45.8	[26]
	88	1084	от 6 до 11	9.1	14.2	27.2	20.0(H)		[73]
	89	873	12	8.1#	16.8	26.6	12.0(E)		[74]
Англия	80	1613		8.0#		14.8*	?(H)		[3]
Уэльс	89	965		5.3#	12	22.3	8.0(E)		[74]
Германия	90	5768	от 9 до 11	4.2#	7.9		?(C)	?	[75]
Дания	87	527	от 7 до 16	5.3			16.0(H)	31	[76]
Испания	90	2216	от 9 до 14	?		?	6.9(E)		[77]
Индонезия	81	406	от 7 до 15	1.2	2.3	14.5	2.2(H)	24.1	[78]
Китай	88	3067	от 11 до 17	1.9	2.4	6.3	4.1(H)	?30	[79]
Новая Гвинея	85	257	от 6 до 20	0	0	1.7	1.0(H)	17	[80]
Кения	91	402	от 9 до 12	3.3	11.4		10.7(E)		[81]
Австралия:aborигены	91	215	от 7 до 12	0.1	0	1.4	2.8(H)	20.5	[82]

Латентная астма: гиперреактивность бронхов (AHR) + затруднение дыхания за последние 12 месяцев; # указывает на число, полученное из опубликованных данных; установленная астма: диагноз астмы был когда-либо установлен; H: гистамин; M: метахолин; E: физическая нагрузка; C: холодный воздух; SPT: прик-тест.

Данные представлены в процентах от обследованного населения.

Относительно мало данных представлено о взрослых. Астма характерна для всех рас. Хотя очевидно, что генетические факторы имеют наибольшую значимость, как предрасполагающее обстоятельство для развития атопии и, возможно, астмы, имеющиеся доказательства (особенно касающиеся увеличения распространенности астмы в развивающихся странах по всему миру) показывают, что фактор окружающей среды, более чем фактор расы, имеет значение для развития и персистенции болезни [10].

Несмотря на трудности в получении хороших эпидемиологических доказательств, проводимые исследования ясно указывают на увеличение распространенности астмы. Она возросла в последние два—три десятилетия и у детей, и у молодых лиц [11—14] (рис.2-2). Это является следствием как действительного увеличения распространенности, так и наличия тенденции отмечать все эпизоды хрипов как бронхиальную астму. (Это значит, что исследование с помощью опросников с течением времени может перестать быть надежным способом оценки изменений распростран-

траненности болезни). Как показано на рис.2-1, распространенность астмы среди детей нарастает повсеместно. Более противоречива информация для взрослых [15—16].

Причины увеличения распространенности астмы в детском возрасте неясны. Возможно, имеет значение среда как внутри жилища, так и вне дома, что может касаться аэроаллергенов, в особенности домашнего клеща [17—19], а также профессиональных аллергенов. Попадание домашнего клеща в дом вместе с одеялом (Папуа Новая Гвинея [20]) или при изоляции домов [21] является возможной важной причиной данного обстоятельства. Наличие большого количества насекомых, например, зеленых мотыльков или тараканов, также может иметь отношение к эпизодам астмы [22—24]. Климат является важной причиной, поскольку количество аллергенов тесно связано с климатической характеристикой местности; например, влажный и теплый климат является благоприятным условием для размножения клещей и плесени.

Хотя связь астмы и аллергии известна в течение многих лет, недавно появились новые доказательства этого обстоятельства. В некоторых странах, например Австралии и Новой Зеландии, до 45% детей имеют положительные кожные тесты немедленной аллергической реакции, а распространенность сенсибилизации к бытовым аллергенам (аллергенам домашнего клеща и кошки) прямо коррелирует как с частотой возникновения болезни, так и со степенью ее выраженности [25—26]. Возможно, причиной увеличения случаев аллергии и астмы является синергическое действие аэраполлютентов или курения с аллергической сенсибилизацией [27]. В детском возрасте пассивное курение также имеет значение у мальчиков при развитии аллергической сенсибилизации [28] и у детей с атопическим дерматитом [29].

Оказалось, что степень урбанизации коррелирует в некоторых популяциях с увеличением распространенности астмы. Например, в загрязненных городах в Швеции уровень распространенности аллергии повышен [30]. Такие же наблюдения имеются в Чили, где в сильно загрязненных областях у школьников астма выявляется чаще, чем у тех кто жил в более чистых зонах, однако пока не ясно, выявлено ли увеличение распространенности астмы или просто частоты возникновения симптомов [31]. Роль аэраполлютентов в развитии астмы и аллергии изучалась путем сравнения распространенности астмы и других аллергических заболеваний у школьников, живущих в двух немецких городах: в Лейпциге, находящемся в Восточной Германии в зоне с сильным

индустриальным загрязнением, и Мюнхене, находящемся на Западе страны и характеризующимся выраженным загрязнением воздуха автомобильными выхлопами. Астма и аллергия значительно распространены в Мюнхене, в то время как бронхит — в Лейпциге [32,33]. Природа фактора урбанизации неясна, так как исследования не контролировались изучением бытовых аллергенов, которые рассматриваются как значительный фактор риска при астме [25,26]. В Японии увеличение аллергии к *Cryptomeria japonica* было принято за влияние дизельных выхлопов [34,35].

Роль питания внимательно изучается [36], однако ясных результатов не получено. Следует, возможно, также учитывать социально-экономический статус стран при анализе усугубления тяжести астмы, что может быть связано с трудностями в получении нормальной медицинской помощи и, возможно, неудовлетворительными условиями жилья [37].

## СМЕРТНОСТЬ ОТ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

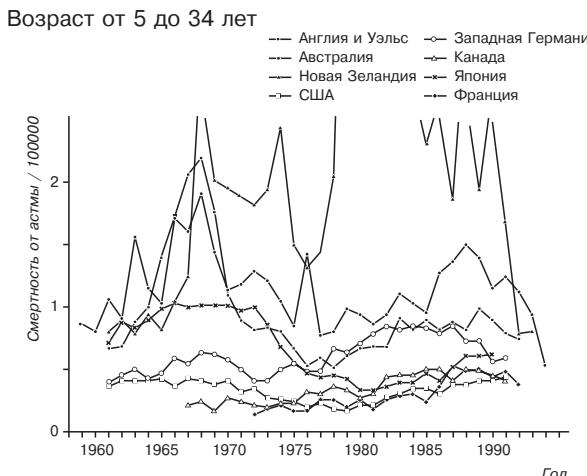
Сведения о смертности от астмы имеют ограниченную ценность, так как они имеются в сравнительно небольшом количестве стран, кроме того, они редко представлены для различных популяций в одних и тех же странах. Относительную ненадежность данных о смертности при астме обуславливают много факторов. Во-пер-

**Рис.2-2. Изменения в распространенности астмы, полученные методом двойных случайных выборок среди сходных слоев населения**

Страна	Год изучения	Количество	Возраст	Латентная астма	Установленная астма	Ссылки
Австралия	82	769	от 8 до 11	6.5	12.9	[70]
	92	795	от 8 до 11	9.9	19.3	[72]
Новая Зеландия	75		от 12 до 18		26.2*	[83]
	89		от 12 до 18		34.0	[83]
Уэльс	73	?		12	6.0	[13]
	88	96.5		12	12.0	[74]
США	71—74	Значительное	от 6 до 11		4.8	[9]
	76—80	27275	от 6 до 11		7.6	[9]
Финляндия	61	38.00	19	0.1		[15]
	89	38.00	19	1.8		[15]
Франция	68	814	21		3.3	[84]
	82	10559	21		5.4	[84]
Таити	79	3870	16		11.5	[84]
	84	6731	13		14.3	[84]

\* Общая распространенность астмы и/или затрудненного дыхания.

Рис. 2-3. Смертность от астмы в возрасте от 5 до 34 лет в 1960-1990 гг.



Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

вых, код Международной Классификации Болезней (МКБ—8) пересматривался в 1979 году, и новый код (МКБ—9) искусственно увеличил уровень смертности у пожилых в некоторых странах. Во-вторых, большое влияние имеют диагностические подходы, так как клинические критерии диагностики астмы со временем могут меняться и астма в настоящее время может лучше диагностироваться, чем в прошлом.

Несмотря на ненадежность сведений, считается, что для больных до 35 лет точность диагноза в свидетельствах о смерти составляет выше 85% [38,39]. Таким образом, уровень смертности от бронхиальной астмы в возрасте от 5 до 34 лет наиболее надежен для анализа, хотя и базируется на малом количестве случаев, например, от 20 до 30 в год в Новой Зеландии. Однако, согласно последним данным, полученным при проведении исследований в США, диагноз астмы как основной причины в свидетельстве о смерти имеет низкую точность, но высокую спе-

цифичность [40], и это указывает на то, что увеличение смертности от астмы по всей вероятности не связано с ложноположительными диагнозами астмы и что, возможно, имеется недовыявление истинной смертности, связанной с астмой, по крайней мере в США. Когда уровень смертности высок (как у пожилых лиц в Японии и Германии), показатели могут быть гораздо менее точными, так как многим больным, страдающим хроническими обструктивными заболеваниями легких, в свидетельстве о смерти выставляется диагноз астмы. Некоторые цифры последних 25 лет приведены на рис. 2-3 и 2-4 [41,42]. Значения, приводимые с 1960 года, показывают, что уровень смертности в США и Канаде меньше, чем в других странах, хотя в самих США этот показатель сильно колеблется. В шестидесятых годах подъем уровня смертности наблюдался в Новой Зеландии, Австралии и Великобритании, а десятилетием позже вторая эпидемия смертей от астмы наблюдалась в Новой Зеландии. Однако показатели в Северной Америке, Великобритании и Франции относительно стабильны по сравнению с данными в Новой Зеландии. Тем не менее, смертность от астмы в США и Канаде возросла более чем на 25 %, в то время как в этих странах 20 лет назад данный показатель был ниже, чем в других странах. В последнее время внимание уделяется факту, что большая часть увеличения смертности в США приходится на чернокожую расу в городских гетто (частично обеспеченные). Это же наблюдается на Майорке в Новой Зеландии [42].

Помимо артефактов в методологии, предлагается много гипотез для объяснения, почему в большинстве стран не удается снизить смертность от астмы [43].

- Общее утяжеление болезни увеличивает пул больных, имеющих риск смерти.
- В случае смерти молодых больных, страдающих от астмы, часто наблюдаются ошибки в лечении, что, возможно, является следствием недостаточного применения противовоспалительных препаратов, несоблюдения назначений или неадекватной оценки тяжести болезни (пациентами или медицинскими работниками). Удивительно, что в большинстве стран среди молодых больных уровень смертности не снизился более значительно, несмотря на понимание терапевтического эффекта при применении ингаляционных стероидов. Причиной этого может быть то, что оценка эффективности ингаляционных стероидов произошла недавно и еще не привела к широкому применению этих препаратов. Существуют этнические различия в смертности в Новой Зеландии [42] и США [37], что может указывать на связь расы и тяжести болезни, однако скорее всего этот феномен связан с низким уровнем дохода в этих популяциях. Это приводит к недостаточному медицинскому обслуживанию, как в американских гетто. Однако наблюдения, в которых увеличение распространенности астмы среди молодых лиц не сопровождается содружественным увеличением смертности от этой болезни, показывают, что, по всей вероятности, улучшение лечения помогает уменьшить пропорцию молодых людей, умирающих от астмы.

Рис. 2-4. Смертность от астмы в 1960-1990 гг.



Напечатано с разрешения Dr. Stephen T. Holgate.

- Пациенты и медицинские работники часто не могут распознать тяжесть ухудшения состояния при бронхиальной астме. Исследования, в которых ретроспективно оценивались причины смертей, показывают, что, за исключением США, почти все случаи смерти происходили вне больницы.
- Возможны ятогенные причины смерти. Применение изопреналина форте, возможно, явилось причиной увеличения количества смертей больных бронхиальной астмой в шестидесятых годах. Имеются ретроспективные исследования, проведенные в Новой Зеландии [44] и Канаде [45], показывающие, что высокие дозы  $\beta_2$ -агонистов, возможно, имеют отношение к увеличению количества смертей, однако последний анализ свидетельствует, что связь между применением  $\beta_2$ -агонистов и количеством смертей незначима. Более того, упомянутая слабая ассоциация может стать причиной запрещения применения  $\beta_2$ -агонистов с помощью небулайзера [46].

## **БОЛЕЗНЕННОСТЬ**

Данных, посвященных тяжести течения астмы в популяциях, мало, однако в австралийских исследованиях показано, что хотя от 8 до 11% детей и от 6 до 7% взрослых имеют установленную астму, только 4% больных во всех группах имеют астму средней тяжести или тяжелого течения, что требует назначения регулярной медикаментозной терапии [47].

### **Качество жизни**

Для изучения болезненности нужны более точные методы исследования, такие как определение качества жизни. Астма — хроническое заболевание, которое может привести к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном и социальном аспектах жизни больных и способна повредить их карьере. Эмоциональные факторы и ограничения в социальной сфере могут быть важнее неадекватно контролируемых симптомов. Сама по себе болезнь может вызывать дистресс, особенно если ее течение не предсказуемо. Неадекватная медицинская помощь может усугублять эти трудности. Многие больные бронхиальной астмой не полностью осознают влияние астмы на их социальную жизнь и заявляют, что они ведут “нормальный” образ жизни. Это является следствием того, что их понятие “нормальности”, возможно, основано на изменениях и ограничениях, которые они уже включили в свой образ жизни, или из-за маскировки этих ограничений, желания “жить как все”.

Качество жизни, или общее благополучие, является концепцией, которая может быть полезна для определения степени болезненности, вызванной астмой. Оно определяется с помощью опросников, которые включают обширный набор физических и психологических характеристик, оценивающих общее функционирование и благополучие в контексте стиля жизни. Применяемый опросник должен быть надежным и предоставлять ценную информацию, а также простым для использования как в эпидемиологических, так и клинических исследованиях. Однако идеального

метода определения благополучия нет. Несмотря на то, что многие шкалы качества жизни переведены на разные языки, они скорее всего неприменимы в развивающихся странах и, подобно эпидемиологическим опросникам, они страдают от различий в определении одинаковых терминов в несходящих культурах. На сегодняшний день не существует опросника, который был бы применим к больным бронхиальной астмой с различным культурным уровнем. Шкалы уровня жизни бывают как общими, не адаптированными к больным бронхиальной астмой, так и более специфичными для больных, но не применимыми для общей популяции.

Были предложены общие шкалы состояния здоровья, такие как Профиль Влияния Болезни, включающий 148 пунктов [48]. Также предлагаются компромиссные варианты между длинными опросниками и методами определения здоровья, содержащими небольшое количество пунктов. Ноттингемский профиль здоровья с 45 пунктами и SF—36 (краткое изучение общего здоровья Изменение Болезни) не распространены широко и их оценка низка. Вопросник Состояния Здоровья SF—36 основывается на 36 пунктах, выбранных для демонстрации 8 концепций здоровья (физическая, социальная и ролевая функция; психическое здоровье; ощущение здоровья; энергия/слабость; боль, и общее здоровье) [49]. С помощью SF—36 проводилось исследование больных бронхиальной астмой с различной степенью тяжести; было показано, что большинство пунктов коррелирует с тяжестью заболевания [50], что указывает на возможность применения таких шкал для сравнения различных популяций. Специфические шкалы качества жизни включают вопросы, касающиеся астмы; многие из них используются в клинических испытаниях [51—53].

Ни один из этих опросников пока не применялся для оценки качества жизни в популяционных исследованиях или для сравнения болезненности от астмы в различных расовых группах.

### **Госпитализации**

Уровень госпитализаций в детском возрасте в ряде стран возрастает [54,55]. Связь между изменениями в распространенности, уровне госпитализаций и болезненности неясна [15,56]. Увеличение количества госпитализаций не является результатом изменений диагноза или поступлением больных с менее тяжелой формой болезни, но, возможно, это связано с увеличением распространенности астмы, а также с утяжелением ее течения. Эта тенденция, однако, не может полностью объясняться более тяжелым течением болезни, поскольку влиять на количество госпитализаций могут изменения позиции родителей или медицинского персонала. Недавнее исследование показало, что родители предпочитают лечение с помощью небулайзеров, которое проводится в стационаре, остальным формам помощи [55]. Однако в Финляндии с 1985 года больные астмой более часто лечатся в амбулаторных условиях, что ведет к уменьшению поступлений в больницу. Факторами, лежащими в основе увеличения болезненности, могут быть следующие: утяжеление бронхиальной астмы как таковой, недостаточное лечение больных с помощью анти-

вовоспалительных препаратов, чрезмерная надежда на бронходилататоры, отсутствие мониторирования функции легких с помощью измерения серий PEF и позднее обращение за медицинской помощью при обострениях. Для благополучных стран считается доказанным, что бедность является фактором риска увеличения болезненности [37].

## ТЕЧЕНИЕ АСТМЫ

Эволюция бронхиальной астмы различна в зависимости от возраста, в котором она началась, и, возможно, этиологического фактора.

### Младенчество

Астма может возникнуть в первые месяцы жизни человека, однако часто бывает трудно установить точный диагноз пока ребенок не станет старше. Считается, что у младенцев наиболее частой причиной хрипов является респираторная вирусная инфекция. Существует закономерность раннего появления симптомов и нарушения функций легких до развития симптомов, показывающая, что малый размер легких у некоторых младенцев может быть причиной хрипов, что проходит с ростом ребенка. У детей, страдающих бронхиальной астмой, хрипы продолжаются в более позднем детском возрасте. Однако повторяющиеся обострения бронхиальной астмы могут быть связаны с контактом с аллергенами. Выяснилось, что у предрасположенных младенцев атопия обуславливает готовность дыхательных путей к сенсилизации аллергенами окружающей среды или ирритантами, и таким образом у младенца могут возникать повторные эпизоды хрипов. Особенно важным является экспозиция домашнего клеща, *Alternaria*, и аллергенов животных в высоких концентрациях (см. главу, посвященную факторам риска и механизмам астмы).

В раннем детстве эпизоды хрипов и кашля могут возникать нечасто; иногда хрипы возникают чаще и уже в раннем возрасте астма хорошо идентифицируется. В последних исследованиях продемонстрировано, что большинство семилетних детей, у которых выявляется гиперреактивность дыхательных путей, страдают атопией в такой же степени, как и младенцы [57]. В исследовании, посвященном развитию легких, было показано, что наличие астмы в младенчестве может привести к снижению функции легких примерно на 20%, что демонстрирует возможный повреждающий эффект астмы на развитие легких [58], хотя последующие исследования этого не подтверждают [59].

### Детство

Основной чертой, характеризующей бронхиальную астму у детей, является наличие аллергии, причем основным аллергеном, вызывающим астму, как было показано по всему миру, является домашний клещ, как в обеспеченных, так и частично обеспеченных странах [19]. Роль вирусной инфекции в этиологии бронхиальной астмы не ясна. У детей, страдающих атопией, вирус явля-

ется важным триггерным фактором обострения болезни, однако только немногие данные свидетельствуют о вирусе, как о прямой причине начала астмы.

К 8 годам у части детей развивается гиперреактивность бронхиального дерева и связанные с ней симптомы астмы средней тяжести или тяжелого течения, в то время как у остальных по-прежнему наблюдается легкая интерmittирующая астма [60].

Оказалось, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, легкие развиваются относительно нормально, однако их рост может быть замедлен как в детстве, так и в юношестве при наличии тяжелой астмы с персистирующими симптомами. В результате длительного исследования в Новой Зеландии был сделан вывод о том, что прирост спирометрических показателей нарушается у тех детей, у которых имеется гиперреактивность бронхиального дерева и/или аллергия к домашнему клещу или аллергену кошки [61]. Отражает ли это задержку роста вследствие наличия астмы или имеется просто врожденное недоразвитие легких, неизвестно. Непонятным остается влияние на развитие легких у детей степени бронхиальной обструкции, а также роль причинного фактора, вызвавшего болезнь.

В настоящее время интенсивно обсуждается возможность длительного прогноза детской астмы. Известно, что часто детская астма может "исчезнуть", когда ребенок достигает взрослого возраста. Эпидемиологические свидетельства менее оптимистичны [59, 62, 63].

Несмотря на методологические трудности при проведении долговременных исследований, было установлено, что астма исчезает у 30—50% детей в пубертатном периоде, но часто возвращается во взрослом возрасте. До 2/3 детей продолжают болеть астмой во время всех указанных выше периодов. Более того, если даже клинические признаки астмы отсутствуют, функция легких у этих пациентов часто остается нарушенной либо присутствуют признаки гиперреактивности или кашель. Прогноз астмы будет более неблагоприятным, если ребенок страдает экземой или экзема была у родственников. Наличие хрипов в течение первого года жизни не является прогностическим показателем развития астмы или развития более тяжелого течения астмы в позднем детском периоде. Следует также заметить, что у 5—10% детей, страдающих, казалось бы, тривиальной астмой, в последующем развивается тяжелая форма заболевания. Никогда нельзя преувеличивать астмой у детей в надежде на то, что ребенок вырастет из нее. У детей с легкой формой болезни более вероятен благоприятный прогноз, однако при астме средней тяжести или тяжелого течения признаки гиперреактивности, скорее всего, будут выявляться и риск наличия постоянных симптомов болезни в течение всей жизни будет сохраняться [64].

### Взрослый возраст

Астма может начинаться во взрослом возрасте в ответ на контакт с сенсибилизирующими агентами на рабочем месте и, возможно, в результате развития в этом возрасте атопии. При этом

**Рис.2-5. Вопросы исследования (Необходимый набор для Департаментов Здравоохранения)**

### **Распространенность**

- Изучалась ли распространенность астмы в вашей стране/регионе?
- Если да, то:
  - ✧ когда?
  - ✧ какая методика использовалась?
  - ✧ где эти данные опубликованы? В каком журнале?

### **Смертность**

- Какова ежегодная смертность от астмы за последние 10 лет на 100000 населения в вашей стране/регионе?
  - ✧ среди всего населения?
  - ✧ в возрасте от 5 до 34 лет?
- Данные собраны из заключений о смерти? Эти данные имеются в распоряжении?

### **Заболеваемость**

#### *Госпитализация*

- Сколько человек было госпитализировано по поводу астмы в вашей стране/регионе?
  - ✧ среди детей от 0 до 14 лет?
  - ✧ среди взрослых (от 15 лет и старше)?
- Ваши данные взяты из министерства (департамента) здравоохранения? Откуда еще?

#### *Поликлиническая помощь*

- Какое количество больных было проконсультировано в поликлиниках округа, области или штата за последние 5 лет?
  - ✧ детей от 0 до 14 лет?
  - ✧ взрослых (старше 15 лет)?

## **Рис.2-5. (продолжение)**

### *Первичное обращение*

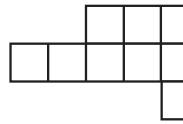
- Как много первичных консультаций проведено в поликлиниках по поводу астмы в течение последних 5 лет?
  - ✧ у детей от 0 до 14 лет?
  - ✧ у взрослых (старше 15 лет)?

### *Качество жизни \**

- Каково процентное соотношение между легкой, среднетяжелой и тяжелой астмой в вашей стране/регионе (используя критерии Международного Консенсуса по Астме)?
- Какие лекарственные препараты имеются в поликлиниках для лечения легкой, среднетяжелой и тяжелой астмы? (среди них препараты, которые рекомендованы для лечения астмы, см. рис.7-4)
- Как много обращений по поводу неотложных состояний при астме было в вашей стране/регионе за последние 5 лет?
- Как много дней нетрудоспособности регистрировалось ежегодно в вашей стране/регионе за последние 5 лет?
- Как много дней было пропущено школьниками в течение года в вашей стране/регионе за последние 5 лет?

\* В некоторых регионах предпочтительней использовать опросник, предложенный *Bousquet* [50].

**Рис.2-6. Обращение за здоровые легкие \***

Обращение за здоровые легкие	Проверочный опросник
<b>ОБРАЩЕНИЕ ЗА ЗДОРОВЫЕ ЛЕГКИЕ</b>	номер зоны личный номер образец
 <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <span>1-3</span> <span>4-8</span> <span>9</span> </div>	
ОТВЕЧАЯ НА ВОПРОСЫ, ЗАПОЛНИТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, СООТВЕТСТВУЮЩУЮ КЛЕТОЧКУ ЕСЛИ ВЫ СОМНЕВАЕТЕСЬ В ОТВЕТЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ПОСТАВЬТЕ "НЕТ"	
1. Было ли у Вас затрудненное или свистящее дыхание в течение последних <u>12 месяцев</u> ?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 10	
ЕСЛИ "НЕТ", ПЕРЕХОДИТЕ К ВОПРОСУ 2, ЕСЛИ "ДА":	
1.1. Было ли у Вас чувство нехватки воздуха при появлении свистящего дыхания?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 11	
1.2. Было ли у Вас затрудненное или свистящее дыхание без предшествующей простуды?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 12	
2. Просыпались ли Вы с чувством тяжести в грудной клетке в течение последних <u>12 месяцев</u> ?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 13	
3. Просыпались ли Вы от затрудненного дыхания в течение последних <u>12 месяцев</u> ?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 14	
4. Просыпались ли Вы от приступа сильного кашля в течение последних <u>12 месяцев</u> ?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 15	
5. Были ли у Вас приступы удушья в течение последних <u>12 месяцев</u> ?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 16	
6. Принимаете ли Вы постоянно <u>противоастматические</u> препараты (включая ингаляторы, аэрозоли или таблетки)?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 17	
7. Есть ли у Вас аллергические заболевания носа, включая поллиноз?	
НЕТ <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> 18	
8. Дата Вашего <u>рождения</u> ?	
ДЕНЬ <input type="checkbox"/> МЕСЯЦ <input type="checkbox"/> ГОД <input type="checkbox"/> 19-24	
9. <u>Сегодняшняя</u> дата?	
ДЕНЬ <input type="checkbox"/> МЕСЯЦ <input type="checkbox"/> ГОД <input type="checkbox"/> 25-30	
10. Вы мужчина или женщина?	
М <input type="checkbox"/> Ж <input type="checkbox"/> 31	
Для того, чтобы иметь возможность связаться с Вами в случае необходимости, пожалуйста, оставьте номер Вашего телефона	
номер днем (_____) _____ вечером (_____) _____	
Бланк 32-78	
Проверьте, пожалуйста, ответили ли Вы на все вопросы, поставьте дату Вашего рождения и вложите этот опросник в специально предусмотренный конверт с маркой и адресом. <b>БЛАГОДАРИМ ВАС</b>	
Кarta N <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <span>0</span> <span>1</span> </div> 79-80	

\* Почтовый опросник разработан P.G.Burney [2]

Напечатано с разрешения European Respiratory Society Journals Ltd.

вирусная инфекция также может быть провоцирующим фактором обострения заболевания, однако опубликованных данных о том, что вирус может вызывать болезнь, нет. Количество больных, имевших астму в анамнезе и вновь заболевших во взрослом возрасте, неизвестно. В долговременном исследовании больных, у которых астма началась в детстве [63,65], было показано, что чем тяжелее болезнь в детском возрасте, тем тяжелее она во взрослом периоде, и даже у тех, у которых астма "исчезла", сохраняется нарушенная функция легких или гиперчувствительность дыхательных путей. Больные с наиболее тяжелой астмой в большинстве случаев также страдают атопией.

Процессу роста и старения легких у взрослых с бронхиальной астмой уделяется меньше внимания, чем течению хронической обструкции дыхательных путей. У взрослых клинические симптомы астмы могут сопровождаться увеличением степени падения FEV<sub>1</sub> [66,67]. У курящих людей среднего возраста и пожилых курильщиков провести дифференциальный диагноз между астмой и бронхитом с помощью FEV<sub>1</sub> практически невозможно. Показано, что гиперреактивность бронхиального дерева ассоциирована с увеличением степени падения функции легких. Однако картина астмы может быть различной и не у всех больных наблюдается резкое падение функции легких. Оказалось, что если астма возникает у больного после 50 лет, она вызывает более быстрое падение функции легких, чем у тех, кто заболел раньше [68]. У взрослых постоянная обструкция нередка, что подтверждается исследованием функции легких; постоянно присутствующие изменения бронхиального дерева могут выявляться с помощью компьютерной томографии [69].

## **ОЦЕНКА НАЦИОНАЛЬНОЙ/ЛОКАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Как может медицинский работник выявить значимость проблемы бронхиальной астмы в его/ее регионе? На рис.2-5 представлен основной набор вопросов, чтобы быстро оценить, нуждается ли общество в изучении этой проблемы. Вопросы такого контрольного листа могут быть также началом более углубленного исследования. На рис.2-6 представлен набор исследовательских вопросов для оценки распространенности астмы в регионе.

### **Рекомендации для исследований**

Поскольку распространенность астмы увеличивается по всему миру, основными вопросами для исследователей являются:

- Есть ли свидетельства того, что в различных странах хорошо лечат астму?
- Есть ли свидетельства того, насколько строго соблюдаются национальные и международные рекомендации и какими способами они внедряются?

- Возможно ли сформулировать некоторые принципы, основанные на имеющихся знаниях об эпидемиологии астмы, которые могли бы быть применены по всему миру?
- Есть ли достаточные сведения о причине астмы, чтобы начать профилактические программы?
- Если нет, что нужно, чтобы это появилось?

Приоритетами дальнейших исследований, связанных с указанными вопросами, могут быть следующие:

- Распространение проводимых в Европе в настоящее время исследований на развивающиеся страны и детей. Поддерживаемое ЕЭС исследование во многих европейских странах и в некоторых странах вне Европы представляет большой интерес, так как оно использует простой обширный вопросник, переведенный на многие языки, а также применяет аллергологическое тестирование и исследование бронхиальной гиперреактивности. С помощью этого исследования пытаются найти различие в распространенности астмы в группе лиц 20—44 лет и определить факторы риска окружающей среды. Международное Исследование Астмы и Аллергии у Детей (МИ-АДД), проводящееся в настоящее время в Латинской Америке, Азии, США, Мексике, Европе, Канаде, Австралии и Новой Зеландии, обеспечит очень ценную информацию.
- Сравнение факторов риска (в частности, атопия и поллютанты) и развития астмы в одной расовой группе с различными условиями окружающей среды и в разных расовых группах с одинаковыми условиями окружающей среды.
- Изучение популяций с предполагаемой низкой распространенностю бронхиальной астмы (например, канадские *Inuits*).
- Определение астмы. Когда это возможно, бронхиальная гиперреактивность должна быть частью определения болезни, поскольку опросники не полностью специфичны.
- Характеристика периодов жизни больных бронхиальной астмой во время долговременных исследований. Такие исследования помогут в уточнении экономической эффективности программ по ведению и предупреждению астмы.
- Проведение проспективных исследований с целью выяснения, ухудшают ли лекарства течение астмы или улучшают жизнь больных.
- Поиск более точных методов для исследования болезненности, таких как качество жизни.
- Проведение эпидемиологических исследований, которые включают оценку качества жизни и сравнят здоровые популяции со случайной группой больных бронхиальной астмой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Toelle BG, et al. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633—637.
2. Burney PG, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940—945.
3. Lee DA, et al. Prevalence and spectrum of asthma in childhood. *Br Med J* 1983; 286: 1256—1258.
4. Shaw RA, et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 561—568.
5. Higgins BG, et al. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1368—1372.
6. Higgins BG, et al. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 588—593.
7. Neukirch F, et al. Peak expiratory flow variability and bronchial responsiveness to methacholine. An epidemiologic study in 117 workers. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 71—75.
8. 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.
9. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R III. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988; 81: 1—7.
10. Pararajasingam CD, et al. Comparison of the prevalence of asthma among Asian and European children in Southampton. *Thorax* 1992; 47: 529—532.
11. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59—63.
12. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973—86. *Br Med J* 1990; 300: 1306—1310.
13. Burr ML. Is asthma increasing? *J Epidemiol Community Health* 1987; 41: 185—189.
14. Teo J, et al. Childhood Asthma — Changing Trends. 22nd Singapore-Malaysian Congress, 1988.
15. Haahtela T, et al. Prevalence of asthma in Finnish young men. *Br Med J* 1990; 301: 266—268.
16. Peat JK, et al. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *Br Med J* 1992; 305: 1326—1329.
17. Carrasco E. Epidemiologic aspects of asthma in Latin America. *Chest* 1987; 91 (6 suppl): 93S—97S.
18. Charpin D, et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988; 93: 758—761.
19. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 573—581.
20. Turner KJ, et al. Relationship between mite densities and the prevalence of asthma: comparative studies in two populations in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Clin Allergy* 1988; 18: 331—340.
21. Korsgaard J, Iversen M. Epidemiology of house-dust mite allergy. *Allergy* 1991; 46 (suppl 11): 14—18.
22. Gupta S, et al. Role of insects as inhalant allergens in bronchial asthma with special reference to the clinical characteristics of patients. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 519—524.
23. Kang BC, Wu CW, Johnson J. Characteristics and diagnoses of cockroach-sensitive bronchial asthma. *Ann Allergy* 1992; 68: 237—244.
24. Kay AB, et al. Widespread IgE-mediated hypersensitivity in Northern Sudan to the chironomid Cladotanytarsus lewisi ("green nimitti"). *Clin Exp Immunol* 1978; 34: 106—110.
25. Peat JK, et al. Importance of house-dust mites and alternaria allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy* 1993; 23, in press.
26. Sears MR, et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house-dust mite, and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 419—424.
27. Tager IB. Passive smoking-bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 507—509.
28. Martinez FD, et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in 9-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 518—523.
29. Murray AB, Morrison BJ. It is children with atopic dermatitis who develop asthma more frequently if the mother smokes. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 732—739.
30. Andrae S, et al. Symptoms of bronchial hyperreactivity and asthma in relation to environmental factors. *Arch Dis Child* 1988; 63: 473—478.
31. ARA/SEEBLA/CONSECOL. Estudio epidemiológico sobre efectos de la contaminación atmosférica. Enfoques en Atención Primaria 1990; 5(3).
32. von Mutius E, et al. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *Br Med J* 1992; 305: 1395—1399.

33. von Mutius E, et al. Difference in the prevalence of asthma between East and West Germany: the role of atopic sensitization. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 17): 224S.
34. Miyamoto T. Increased prevalence of allergy in Japan, in Godard P, et al (eds), *Proceedings of the XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. Tarrytown, NY, Pergamon Press, 1992.
35. Muranaka M, et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 616–623.
36. Burney PG, et al. Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. *Thorax* 1989; 44: 36–41.
37. Centers for Disease Control. Asthma — United States, 1980–90. *JAMA* 1992; 268: 1995, 1999.
38. Hills EA, et al. Accuracy of death certificates in bronchial asthma. Accuracy of certification procedures during the confidential inquiry by the British Thoracic Association, a subcommittee of the BTA Research Committee. *Thorax* 1984; 39: 505–509.
39. Sears MR, et al. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A national study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 1004–1011.
40. Hunt LW Jr, et al. Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthmatic patients. *JAMA* 1993; 269: 1947–1952.
41. Bousquet J, et al. Asthma mortality in France. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 389–394.
42. Sears MR, Rea HH, Beaglehole R. Asthma mortality: a review of recent experience in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 319–325.
43. Buist S. Asthma mortality: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 275–283.
44. Crane J, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981–83: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917–922.
45. Spitzer WO, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501–506.
46. Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma: a meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270: 1842–1845.
47. Peat JK, et al. Differences in airway responsiveness and allergy between children and adults. *Eur Respir J*, in press.
48. Bergner M, et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787–805.
49. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26: 724–735.
50. Bousquet J, et al. Quality of life in asthma. I. Reliability and validity of the SF-36 questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, in press.
51. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH. A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *J Psychosom Res* 1991; 35: 99–110.
52. Jones PW, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321–1327.
53. Juniper EF, et al. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76–83.
54. Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmissions from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989; 44: 614–619.
55. Storr J, Barrell E, Lenney W. Rising asthma admissions and self-referral. *Arch Dis Child* 1988; 63: 774–779.
56. Weiss KB, Gergen PJ, Wagener DK. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. *Ann Rev Public Health* 1993; 14: 491–513.
57. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 755–760.
58. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Lung function in young adults who had asthma in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 609–616.
59. Gerritsen J, et al. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1325–1330.
60. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 790–795.
61. Sherrill D, et al. The effects of airway hyperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year followup study. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 78–85.
62. Kelly WJ, et al. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 26–30.
63. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Asthma from childhood at age 21: the patient and his [or her] disease. *Br Med J* 1982; 284: 380–382.

64. Fabbri LM, et al. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1494–1498.
65. Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiologic study. *Br Med J* 1969; 4: 321–325.
66. Burrows B, et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. *N Engl J Med* 1987; 317: 1309–1314.
67. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 171–179.
68. Vergnenegre A, et al. Comparison between late onset and childhood asthma. *Allergol Immunopathol* 1992; 20: 190–196.
69. Paganin F, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1084–1087.
70. Britton WJ, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: the relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 202–209.
71. Hurry VM, Peat JK, Woolcock AJ. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness, and atopy in schoolchildren living in the Villawood area of Sydney. *Aust NZ J Med* 1988; 18: 745–752.
72. Peat JK, et al. Changes in prevalence of asthma and allergy in Australian children 1982–92. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A800.
73. Pattemore PK, et al. Ethnic differences in prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness in New Zealand schoolchildren. *Thorax* 1989; 44: 168–176.
74. Barry DM, Burr ML, Limb ES. Prevalence of asthma among 12-year-old children in New Zealand and South Wales: a comparative survey. *Thorax* 1991; 46: 405–409.
75. Nicolai T, et al. Reactivity to cold-air hyperventilation in normal and in asthmatic children in a survey of 5.697 schoolchildren in southern Bavaria. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 565–572.
76. Backer V, Bach-Mortensen N, Dirksen A. Prevalence and predictors of bronchial hyperresponsiveness in children aged 7–16 years. *Allergy* 1989; 44: 214–219.
77. Bardagi S, et al. Prevalence of exercise-induced bronchial hyperreactivity in schoolchildren and indoor pollutants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (suppl): A533.
78. Woolcock AJ, Konthen PG, Sedgwick CJ. Allergic status of children in an Indonesian village. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1984; 2: 7–12.
79. Zhong NS, et al. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax* 1990; 45: 860–865.
80. Turner KJ, et al. Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 558–566.
81. Ng'ang'a LW, et al. The prevalence of bronchial asthma in primary school children in Nairobi, Kenya. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (suppl): A537.
82. Veale A. Prevalence of asthma in aboriginal children. *Proceedings of TSANZ*, 1992, 1957.
83. Shaw RR, et al. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975–89. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1319–1323.

