

# ГЛАВА

## III

**ФАКТОРЫ РИСКА**

## **КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:**

- Астма может наследоваться. Атопия, то есть предрасположенность к выработке повышенного количества IgE в ответ на контакт с аллергенами окружающей среды, является наиболее важным идентифицируемым фактором риска для развития болезни.
- Контакты с аллергеном и химическими сенсибилизирующими веществами являются наиболее важными факторами риска для начала заболевания.
- Такие усугубляющие факторы, как вирусная инфекция, недоношенность, неправильное питание, курение и аэрополлютанты, могут повышать риск развития болезни у предрасположенных лиц.

Астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Хроническое воспаление ведет к увеличению бронхиальной гиперреактивности в ответ на различные стимулы и к повторяющимся симптомам бронхиальной обструкции, характерным для астмы. В этой главе обсуждаются факторы риска, имеющие отношение к развитию или началу астмы, а также факторы риска (триггеры), приводящие к развитию обострения заболевания.

Глава начинается с объяснения причин астмы. Причины астмы точно неизвестны, однако выявлен следующий комплекс взаимодействий:

- Предрасполагающие факторы, которые обуславливают склонность индивидуума к болезни. Они включают атопию — склонность продуцировать повышенное количество IgE в ответ на контакт с аллергенами окружающей среды.
- Причинные факторы, которые сенсибилизируют дыхательные пути и вызывают начало заболевания. Они включают ингаляционные аллергены внутри и вне дома (такие как домашний клещ, животные, покрытые шерстью, и грибы), а также ингаляционные аллергены и химические сенсибилизаторы на рабочем месте.
- Усугубляющие факторы, способствующие развитию обострения болезни при экспозиции причинных факторов или даже увеличивающие склонность к астме. В них входят курение, загрязнение воздуха, вирусная респираторная инфекция, малый вес при рождении, питание и паразитарные инфекции. Однако для уточнения роли усугубляющих факторов нужны дальнейшие исследования.

В конце главы рассматривается вопрос о триггерах — факторах риска, имеющих отношение к обострению бронхиальной астмы, если бронхиальное дерево больного сенсибилизировано. Триггером является дальнейшая экспозиция причинных факторов (например, аллергены и профессиональные агенты), которые уже сенсибилизовали дыхательные пути больного с астмой и которые вызывают возвратные обострения болезни как путем инициирования воспаления, так и немедленной и/или отсроченной бронхоконстрикцией. К триггерам также относятся физическая нагрузка, холодный воздух, раздражающие газы, изменения погоды и экстремальные эмоциональные переживания. Эти факторы не могут вызывать астму, но, если она уже присутствует, триггеры способны привести к ее обострению.

На рис.3-1 суммированы факторы риска. Природа факторов риска обсуждается в этой главе; рекомендации по контролю за ними представлены в главе, посвященной ведению больных бронхиальной астмой.

## **ФАКТОРЫ РИСКА, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К РАЗВИТИЮ АСТМЫ**

### **Предрасполагающие факторы**

Атопия — склонность к продуцированию повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды — является, как выяснилось, наиболее мощным предрасполагающим фактором для развития астмы. В популяционных исследованиях было показано, что большинство детей и взрослых (за исключением тех, у которых астма развилась в позднем возрасте) с документированной бронхиальной астмой имели атопию, хотя во многих случаях астма может протекать без атопии, если использовать критерии, применяющиеся в настоящее время (положительные кожные тесты, увеличение специфического или общего IgE). В популяционных исследованиях было также продемонстрировано, что распространенность астмы возрастает вместе с увеличением IgE и что среди тех индивидуумов, у которых отмечается низкий уровень IgE, наблюдается низкая распространенность бронхиальной астмы [1,2]. Распространенность атопии в рандомизированной популяции составляет от 30 до 50%, однако распространенность существующей астмы в общей популяции обычно много ниже (см. главу, посвященную эпидемиологии). Это показывает, что астма связана с атопией только у части лиц, имеющих признаки атопии. Распространенность астмы и атопии может варьировать в различных частях мира.

### **Атопия и наследование астмы**

Атопические болезни могут быть семейными. В исследованиях близнецов и семей было убедительно показано, что атопия (определенная по кожным тестам, специальному и/или общему IgE), по крайней мере частично, генетически детерминирована. В то же время исследования показали, что у астмы (определенной по ответам на вопросы опросника) и бронхиальной гиперре-

**Рис.3-1. Факторы риска, приводящие к развитию астмы**

**ФАКТОРЫ РИСКА, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ АСТМЫ:**

**Предрасполагающие факторы**

- Атопия
- Наследственность

**Причинные факторы**

- Домашние аллергены
  - ✧ домашняя пыль
  - ✧ аллергены животных
  - ✧ тараканий аллерген
  - ✧ грибы
- Внешние аллергены
  - ✧ пыльца
  - ✧ грибы
- Аспирин
- Профессиональные аллергены

**Факторы, способствующие возникновению астмы**

- Респираторные инфекции
- Детский возраст
- Пища
- Воздушные поллютанты
  - ✧ внешние поллютанты
  - ✧ внутренние поллютанты
- Курение
  - ✧ пассивное курение
  - ✧ активное курение

**ФАКТОРЫ, ОБОСТРЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ АСТМЫ: ТРИГГЕРЫ**

- Аллергены
- Респираторные инфекции
- Физическая нагрузка и гипервентиляция
- Погодные условия
- Двуокись серы
- Пища, пищевые добавки, лекарства

активности (измеренной с помощью ингаляций гистамина, метахолина или холодного воздуха) имеется гораздо менее убедительная связь с генетическими факторами [3].

**Генетический контроль синтеза IgE.** Атопия может быть определена как выработка повышенного количества IgE в ответ на контакт с аллергенами окружающей среды. Атопия выявляется по увеличению общего или специфического IgE; более легко она может диагностироваться с помощью кожных прик-тестов с использованием набора стандартизованных аллергенов, специфических для определенной географической зоны. Возможно, способность к выработке высокого уровня сывороточного IgE наследуется по аутосомно—рецессивному признаку, с включением дополнительного полигенного компонента, в то время как выработка специфического IgE, как представляется, могут управлять различные факторы [3]. Это разделение было подвергнуто критике в исследовании, которое доказывало, что как высокий уровень сывороточного IgE, так и увеличенное количество специфического IgE являются признаками атопии. Таким образом, по результата исследования атопия была определена как наличие повышенного уровня общего IgE и/или положительных кожных проб или РАСТ к распространенным аллергенам. С помощью этих критерий было установлено, что как в малых, так и в больших семьях передача по наследству атопии происходит по аутосомно—доминантному пути, что в дальнейшем было подтверждено обнаружением гена в 11 паре хромосом [4]. Затем была обнаружена возможность передачи этого гена в виде генома. Это говорит о том, что данный ген может проявлять свой эффект только в случае передачи его от матери [5]. Дальнейшие исследования в различных популяциях не смогли подтвердить этот вывод и предложили более комплексный путь наследования атопии через многие гены [6].

**Генетический контроль иммунного ответа.** В лейкоцитарном антигенном комплексе человека (HLA) находятся дополнительные гены, которые у ряда индивидуумов управляют специфичностью иммунного ответа к распространенным аллергенам [3,6]. Кроме того, выдвинута гипотеза, что мутации группы генов цитокинов, находящихся в 5 паре хромосом, способствуют развитию астмы путем нарушения регуляции воспалительного ответа (см. главу, посвященную механизмам астмы).

Исследования в семьях показывают, что атопический статус лиц, не страдающих астмой, не влияет на риск развития болезни у их родственников, однако у больных астмой наличие атопии способствует прогрессированию болезни. Таким образом, несмотря на то, что астма и аллергия, возможно, наследуются независимо, сочетание астмы и атопии или атопических проявлений, таких как экзема, у одного и того же больного значительно увеличивает риск развития астмы у его родственников. Вероятность появления астмы у ребенка от родителей, не имеющих аллергии, не отличается от степени риска в общей популяции, в то время как риск возникновения астмы у ребенка от родителей, страдающих аллергией, в 2—3 раза выше, когда семейный анамнез астмы сопровождается одним из проявлений атопии [3]. Подобным

образом возрастает распространенность астмы у потомков, если у родителей присутствует как гиперреактивность бронхиального дерева, так и признаки атопии [3].

### **Пол и астма**

В детстве мальчики болеют астмой чаще, чем девочки. Однако, вероятно, повышенный риск для мужчин в детском возрасте связан не с полом, а с суженным респираторным трактом [8] и повышенным тонусом бронхиального дерева [9,10] у мальчиков, что предполагает к повышенной бронхиальной обструкции в ответ на различные воздействия. Дальнейшие подтверждения этой гипотезы найдены в том, что различия исчезают в возрасте после 10 лет, когда соотношение диаметр/длина одинаковые в обеих половых группах, возможно, в результате изменений размеров грудной клетки, что происходит в пубертатном периоде у мужчин и не происходит у женщин [11,12].

По крайней мере в одном исследовании было показано, что после коррекции атопии разницы между полами не было, и напротив, преобладание астмы было найдено у взрослых женщин [13]. Затем было показано, что после коррекции атопии разницы в установлении диагноза в двух группах не было, в результате чего можно предположить, что половые различия при диагностике астмы у детей могут быть объяснены половыми различиями в чувствительности к аллергенам [14].

### **Раса и астма**

Увеличение распространенности астмы в развивающихся странах в разных областях мира заставляет предположить, что для развития астмы факторы окружающей среды могут быть более важными, чем генетические и расовые. Среди детей одного поколения, живущих в Лондоне и Австралии, распространенность астмы одна и та же. Даже преобладание астмы среди чернокожих по сравнению с белыми детьми, похоже, скорее всего может быть объяснено социально-экономическими факторами и условиями окружающей среды. Таким образом, несмотря на то, что небольшая разница в преобладании астмы между расами остается после воздействия на указанные факторы [15], она может быть более связана с социально-экономическими условиями, воздействием аллергенов и особенностями в питании, чем с расовой предрасположенностью (см. главу, посвященную эпидемиологии).

## **Причинные факторы**

Причинные факторы риска сенсибилизируют дыхательные пути и провоцируют начало астмы. Наиболее важными, по числу лиц, на которых они действуют, являются, видимо, ингаляционные аллергены (например, домашнего клеща, животных, покрытых шерстью, грибов и пыльцы). Существует описание классификации, структуры, биологии и номенклатуры аллергенов [16]. Аллергены сенсибилизируют индивидуумов, имеющих атопию, путем стимуляции развития специфических клонов Т-лимфоцитов и продукции специфических IgE-антител. Будучи однажды сенсибилизованным (то есть имеющим память Т-лимфоцитов и спе-

цифический IgE), человек готов к развитию аллергического воспаления и ухудшению течения бронхиальной астмы в результате реэкспозиции того же аллергена. Хотя IgE-зависимая реакция, возможно, является только одним из механизмов острого развития обострения астмы, популяционные исследования показывают корреляцию между распространенностью астмы и долговременным воздействием аллергена [17,18], а улучшение течения астмы после прекращения контакта с аллергеном [19] убедительно показывает, что аллерген действительно может вызывать возникновение астмы путем постоянного поддержания воспаления в дыхательных путях.

Наличие некоторых форм профессиональной астмы или астмы, связанной с воздействием окружающей среды, только у лиц, подвергающихся этому воздействию, свидетельствует, что некоторые вещества, и в частности, аллергены, которые сенсибилизируют больного, могут вызывать развитие астмы. Исследования в Барселоне, где возникла эпидемия обострений бронхиальной астмы, связанная с периодом, когда соевые бобы разгружались в специальное хранилище без фильтра, дополнили знания о том, что небольшие количества аэроаллергенов могут вызывать выраженные изменения в легких у сенсибилизованных лиц. Факт, что большинство госпитализированных в это время уже страдали аллергией к пыли, показывает, что сенсибилизация может наступать при контакте с малыми концентрациями аллергена, если он достаточно мощный [20]. Возможно, пик риска сенсибилизации к аллергенам приходится на первый год жизни, когда экспозиция идет одновременно с продолжающимся развитием иммунной системы слизистой [21], хотя точно это не установлено.

### **Бытовые аллергены**

К бытовым аллергенам относятся домашние (домашней пыли) клещи, аллергены животных, аллергены тараканов и грибы. Сегодня количество домашних аллергенов в развитых странах возросло, т.к. когда увеличилось количество ковров, дома стали подогреваться, охлаждаться и увлажняться для достижения более комфортных условий — и стали идеальным местом жилья не только для домашнего клеща, тараканов и других насекомых, но также для плесени и бактерий.

**Домашний клещ.** Несмотря на то, что аллергены клеща находятся в частицах, которые слишком велики, чтобы проникать в дыхательные пути, существуют доказательства, что домашний клещ является наиболее распространенным мощным бытовым аллергеном и основной причиной астмы по всему миру [22,23]. В обществах, подверженных воздействию высоких концентраций клеща, установлена связь между симптомами болезни и аллергией к домашнему клещу [18,24]. Экспозиция домашнего клеща в первый год жизни коррелирует с дальнейшим развитием астмы [23]. С другой стороны, был показан пороговый уровень для сенсибилизации и для обострения бронхиальной астмы [22,25].

Наличие домашнего клеща подтверждено на мировом уровне, в связи с чем ВОЗ определила аллергию к домашнему клещу как универсальную проблему для здоровья.

Домашняя пыль состоит из многих органических и неорганических компонентов, включая волокна, споры плесени, пыльцу, насекомых и их фекалии, перхоть млекопитающих и клещей и их фекалии. Аллергены домашнего клеща находятся в его теле, секрете и продуктах жизнедеятельности и составляют основную часть аллергенов домашней пыли. Основными видами домашнего клеща являются клещи-пироглифы *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* и *Euroglyphus mainei*, которые обычно составляют 90% видов клещей в домашней пыли в районах умеренного климата [22]. Клещи находятся на слущенной коже человека и животных, на которой колонизируются микробиота, дрожжи и бактерии. Клещи можно найти на полу, причем они стремятся забраться глубже в ковры, матрасы и мягкую мебель. Условием для роста является температура 22—26°C и относительная влажность более 55% (или абсолютная влажность менее 8 г/кг).

*D.pteronyssinus* — основной клещ в районах с постоянно влажным климатом (Северная Европа, Бразилия и северо-западный район Тихого океана). *D.farinae* лучше, чем *D.pteronyssinus*, выживает в сухом климате, причем среди клещей он наиболее распространен в зонах с долгой сухой зимой. Другим важным клещом является *Blomia tropicalis*, которого находят в основном в зонах с тропическим и субтропическим климатом, таких как Бразилия или Флорида.

Помимо клещей-пироглифов, в домашней пыли можно найти других клещей, которые вызывают IgE-зависимый ответ и которые также могут быть обозначены как домашние клещи. К ним относятся складские клещи, которые живут в складированных пищевых продуктах и сене, требующие обильной пищи и высокой влажности, чтобы выжить. Наиболее распространенными видами таких клещей являются *Tyrophagus*, *Glycyphagus*, *Acarus*, *Lepidoglyphus*, *Cortoglyphus* и *Tarsonemus*.

Аллергены домашних клещей можно разделить на цистеиновые протеазы (I группа аллергенов: *D.pteronyssimus I*, *D.farinae I* и *D.microceras I*); сериновые протеазы (III группа аллергенов) и амилаза (IV группа аллергенов). Эти аллергены-энзимы находятся в фекалиях. Аллергены группы II находятся преимущественно в теле клеща и менее — в фекалиях (*D.pteronyssinus II*, *D.farinae II*). Основные аллергены в домашней пыли относятся к группе I и III, и совсем немного к группе II. Недавно описаны аллергены группы IV.

Интересно, что наиболее важные аллергены клеща имеют протеолитическую активность, в связи с чем они могут иметь более свободный доступ к иммунокомпетентным клеткам.

Концентрация аллергена клеща более 2 мкг Der p I/г аллергена группы I является значимым фактором риска для развития аллергии к клещу [26].

**Аллергены животных.** Домашние теплокровные животные несут на себе аллергены, находящиеся в секрете (слюна), экскрете (моча и фекалии) и слущенном эпителии.

- Кошки.** Кошки являются мощными сенсибилизаторами. Основным аллергеном является *Fel d I*, находящийся в шкуре кошки. Также имеет возможное значение секрет из сальных желез. Аллерген в виде малых частиц, которые можно вдохнуть, также является важным фактором для ухудшения течения бронхиальной астмы. Например, в США 30 больных астмой из 188, поступивших в больницу по Скорой помощи, страдали аллергией к кошке, по сравнению с контрольной группой, в которой аллергией к кошке страдал 1 человек из 202 [27]. Пыль в домах, где есть кошка, содержит от 10 до 1500 мкг/г кошачьего аллергена *Fel d I* [28]. Еще одним источником аллергена является слюна кошки. Аллерген также находят в моче, выделяемой котом.
- Собака.** Аллергическая сенсибилизация к собакам не является такой распространенной, как к другим млекопитающим. Тем не менее до 30% больных аллергией имеют положительные кожные пробы к экстрактам аллергенов собаки. Несмотря на то, что существуют многочисленные породы собак (более 100) и разнообразие собачьих аллергенов, что создает проблемы в рандомизации экстрактов, аллерген собаки был выделен из шерсти и слущенного эпителия. Этот антиген *Cad I* находится в больших концентрациях в слюне и может быть определен в домашней пыли [29].
- Грызуны.** У многих детей грызуны живут в их спальнях, а также существуют районы в городах, где имеются дикие мыши и крысы. Аллергенность антигенов грызунов хорошо известна по воздействию на их держателей, у которых возникает сенсибилизация к белкам мочи [30].

**Аллерген таракана.** Для некоторых районов и среди определенных этнических групп сенсибилизация к аллергену таракана может быть даже более распространенной, чем к домашней пыли. Многие виды тараканов живут в тропическом климате; однако центральное отопление позволило им мигрировать за зоны их обычного проживания. Наиболее распространенными видами являются Американский таракан (*Periplaneta americana*), Немецкий таракан (*Blatella germanica*), Восточный таракан (*Blatella orientalis*), Австралийский таракан (*Periplaneta australae*) и коричневополосочный таракан (*Supella supulldium*). Аллергены из Американского и Немецкого тараканов (*Bla Gl*, *Bla gII* и *Bla I*) выделены и могут быть измерены в домашней пыли [31,32]. Также изучены аллергены Азиатского таракана (*Periplaneta fuliginosa*) [33].

**Грибы.** Плесневые и дрожжевые грибы могут воздействовать на человека как бытовые аэроаллергены. Один из них *Alternaria*, который является доказанным фактором риска развития астмы в различных популяциях и связывается с риском смерти от астмы в США [34].

Темные, влажные и плохо проветриваемые помещения являются оптимальным местом для роста грибов в помещении. Грибы хорошо растут в системах охлаждения, отопления и увлажнения,

причем домашние увлажнители создают особый риск для роста грибов внутри помещения и контаминации воздуха. К сожалению, до сих пор нет надежных методов измерения концентрации грибов в воздухе помещений. Наиболее распространенными грибами в помещениях являются *Penicillium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium* и *Candida* [16,35].

### **Внешние аллергены**

Наиболее распространенными внешними аллергенами, вызывающими бронхиальную астму у предрасположенных лиц, являются пыльца и грибы.

**Пыльца.** Аллергены пыльцы, вызывающие бронхиальную астму, находятся в основном в пыльце деревьев, трав и сорняков. Аллергены пыльцы находятся в больших частицах, поэтому неясно, как они достигают бронхиального дерева. Микрочастицы гранул крахмала высвобождаются из пыльцы, особенно после ливней, что, возможно, является причиной обострения астмы, вызванной пыльцой [36]. Концентрация пыльцы в воздухе различается в зависимости от места ее распространения и состояния атмосферы, однако пыльца деревьев в основном преобладает ранней весной, пыльца трав — поздней весной и летом, сорняков — летом и осенью. Концентрация *Lol p1* (основного аллергена райграса *Lolium perenne*) в домашней пыли свыше 10 мкг/г приводит к эпидемиям обострений астмы, связанным с воздействием пыльцы [37], усугублению симптомов, увеличению бронхиальной гиперреактивности и воспаления в стенке бронхиального дерева [38].

**Грибы.** Внешними аллергенами являются плесневые и дрожжевые грибы; *Alternaria* и *Cladosporium* (они также бытовые аллергены), как установлено, единственные грибы, служащие фактором риска при астме. В умеренном климате они распространяются сезонно, одни грибы распыляют споры в теплые летние дни, а другие предпочитают осенние дождливые ночи [39].

### **Профессиональные сенситизаторы**

Возможно, единственной точно документированной причиной астмы у взрослых являются профессиональные сенситизаторы. У большого астма развивается только после воздействия вещества, и в редких случаях астма вызывается и поддерживается только воздействием сенситизирующего профессионального агента. В недавних обзорных статьях приведен длинный перечень профессий и сенситизирующих агентов [40]. На рис.3-2 этот перечень приводится в сокращении.

Профессиональные сенситизаторы обычно классифицируются по высокому или низкому молекулярному весу. Молекулы веществ с высоким молекулярным весом сенситизируют людей и вызывают астму тем же механизмом, что и аллергены, однако механизм действия сенситизаторов с молекулами малого молекулярного веса остается в большой степени неизвестным.

**Рис.3-2. Вещества, вызывающие астму у лиц определенных профессий**

**Профессия или  
профессиональная  
деятельность**

Лаборанты, работающие с животными, ветеринары  
Пищевое производство  
Фермеры-скотоводы  
Птицеводы  
Амбарные работники  
Научные работники  
Производство рыбных продуктов  
Производство моющих средств  
Работники шелкового производства

Пекари  
Пищевое производство  
Фермеры  
Грузчики  
Производство слабительных  
Работники лесопилки, плотники  
  
Электроспайка  
Текстильное хлопковое производство  
Медсестры

Высококвалифицированные рабочие  
Тонкая сварка  
Алмазная обработка  
Мануфактурное производство  
Парфюмерный магазин  
Сварки

Производства  
Медицинские работники  
  
Анестезиология  
Птичники  
Красильщики меха  
Обработка резины  
Производство пластмасс  
  
Окраска автомобилей  
Литейщики

**ВЕЩЕСТВА**

Перхоть животных и мочевые белки\*  
Моллюски, яичные белки, ферменты поджелудочной железы, папаин, амилаза  
Складская пыль  
Перовская пыль, частицы пера, помет  
Амбарная пыль, аспергиллы, обрывки сорняковых трав, пыльца  
Насекомые  
Рыбная крошка  
Bacillus subtilis enzymes\*  
Шелковые гусеницы и мотыльки

**РАСТИТЕЛЬНЫЕ БЕЛКИ**

Растительные белки, мука, амилаза\*  
Кофеиновая пыль, размягчитель мяса (папаин), чай  
Соевая пыль  
Частицы зерна, зерновая пыль (плесень, насекомые, зерно)\*  
Испагула, псиллиум  
Древесная пыль (западный красный кедр, дуб, красное дерево, леванский кедр, африканский кедр, восточный белый кедр, полосатое дерево)  
Канифоль (сосновая смола)  
Хлопковая пыль  
Псиллиум, латекс

**НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА**

Соли платины, ванадия  
Соли никеля  
Соли кобальта  
Фторид алюминия  
Персульфат  
Испарения нержавеющей стали

**ОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА**

Антибиотики, мепилдопа, сальбутамол, циметидин, пиперазин  
Дезинфекционные вещества (сульфатиазол, хлорамин, формальдегид, глутаралдегид)  
Энфлюран  
Апролиум  
Парафенилдиамид  
Формальдегид, этилендиамид, фталик-ангидрид  
Дизиозианид толуена, гексаметал-дизиозианид, дефенилизианид, фтальк-ангидрид, триетилентетрамин, ангидрид триметила, гексаметилтетрамин  
Диметилэтаноламин  
Продукты горения (фuranовой обшивки)

\* Высокой молекулярной массы

## **Лекарства и пищевые добавки**

Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются факторами риска для астмы у 4—28% взрослых, болеющих бронхиальной астмой, и реже у детей. Они также могут вызывать обострение болезни. Большинство этих больных впервые чувствуют симптомы болезни на 3—4-м десятке лет, однако до сих пор неясно, какая часть из них уже имела бронхиальную астму, в отличие от тех, у кого она развилась впервые в это время. Таким образом, предстоит еще уточнить, являются ли аспирин и другие препараты этой группы причинными факторами для развития астмы. Если непереносимость НПВП появилась хоть однажды, она будет существовать всю жизнь [41,42].

Некоторые продукты и пищевые ингредиенты (такие, как салицилаты, консерванты, мононатрий глутамат и некоторые пищевые красители) имеют доказанное влияние на развитие обострения бронхиальной астмы, однако связь между пищевой сенсибилизацией и возникновением болезни не ясна.

## **Усугубляющие факторы**

Усугубляющие факторы повышают риск развития болезни при воздействии причинного фактора; они даже могут увеличивать предрасположенность к астме.

### **Курение**

Сжигание табака, что является самым распространенным источником бытовых ирритантов, приводит к появлению обширной и комплексной смеси газов, испарений и частиц. В табачном дыме идентифицировано более 4500 составных частей, среди которых находят частицы, попадающие в респираторный тракт, полиэтиленовые гидрокарбонаты, окись углерода, двуокись углерода, окись азота, окислы азота и акролеин.

**Пассивное курение.** Респираторный тракт детей подвергается интенсивному воздействию табачного дыма от курения взрослых. Табачный дым, исходящий от курильщика, имеющий большее термическое и токсическое воздействие, чем дым, вдыхаемый курящим человеком, обладает особым раздражающим влиянием на слизистую респираторного тракта. Установленным повреждающим здоровье действием непроизвольного вдыхания табачного дыма является усиление симптомов поражения нижних отделов респираторного тракта (кашель, отделение мокроты и хрипы), а также увеличение риска развития и утяжеление течения астмы [43—45].

Курение родителей особенно связано с усилением симптомов поражения респираторного тракта в первые два года жизни, причем риск значительно больше, если курит мать [43—45]. Во многих исследованиях особенно подчеркивается, что риск развития астмы больше у детей, подвергающихся пассивному курению со стороны родителей, особенно если курит мать [46—47]. Последующие исследования не подтвердили этой закономерности [13].

В одном из исследований, где сравнивались уровни общего IgE (неспецифического маркера атопии), было найдено, что средние значения уровня IgE в крови, полученной из пуповины младенцев, были выше у тех, чьи матери курили [48]. Другое исследование не подтвердило это предположение [46].

**Активное курение.** Курение может увеличивать риск развития профессиональной астмы у работников, подвергающихся воздействию некоторых профессиональных сенсибилизаторов (например, кислые ангидриды) [49]. Однако доказательств, что активное курение вообще является риском развития астмы, имеется мало.

### **Загрязнение воздуха**

Загрязнение воздуха определяется как аккумуляция раздражающих веществ в атмосфере до уровня, способного оказывать повреждающее действие на человека, животных или растения. К аэрополлютантам относятся ирританты как вне- так и внутри помещений.

**Внешние поллютанты.** Существует два основных типа загрязнения воздуха: индустриальный смог (комплекс частиц двуокиси серы) и фотохимический смог (оzone и окислы азота), причем они могут присутствовать одновременно в данном месте. Уровни аэрополлютантов зависят от состояния погоды и локальных географических условий. Во многих исследованиях проводилась оценка различных поллютантов как веществ, действующих на бронхиальную астму, в основном с использованием экспериментов с экспозицией в контролируемых камерах. Однако вследствие большого числа отклонений эпидемиологические исследования, пытающиеся провести связь между увеличением случаев бронхиальной астмы и загрязнением окружающей среды, нельзя считать законченными. В некоторых исследованиях была показана значительная связь аэрополлютантов (таких, как озон, окислы азота, кислые аэрозоли и частицы) с симптомами и обострениями бронхиальной астмы. Возможно, что длительное воздействие поллютантов может предрасполагать к более сложным и осложненным формам респираторных заболеваний.

Аэрополлютанты, такие как двуокись серы, озон и оксиды азота, в концентрациях, которые обнаруживаются в сильно загрязненных городах, могут вызывать бронхоконструкцию, транзиторное повышение гиперреактивности бронхиального дерева и влиять на аллергический ответ. Таким образом, теоретически поллютанты могут иметь отношение к развитию астмы. Однако несмотря на то, что астма распространена более в индустриальных странах (см. главу, посвященную эпидемиологии), имеется немного доказательств, что загрязнение воздуха напрямую связано с увеличением распространенности астмы в этих странах [50—52]. Роль аэрополлютантов в развитии астмы и аллергии изучалась путем сравнения распространенности астмы и других аллергических заболеваний у школьников, живущих в двух немецких городах: Лейпциге, расположенном в восточной части Германии с выраженным индустриальным загрязнением, и западном Мюн-

хене, характеризующемся интенсивным автомобильным движением. Астма и аллергия были распространены заметно больше в Мюнхене, в то время как бронхит доминировал в Лейпциге [53,54].

Во многих странах уровень видимых поллютантов остается высоким. В других он уменьшился, однако уровень невидимых поллютантов (в основном, в результате неполного сгорания бензина в автомобильных двигателях) повысился. Уровень окислов азота за последние 10 лет значительно возрос [50]. Известно, что эти поллютанты повреждают респираторный эпителий, и это позволяет другим антигенам легче проникнуть в легкие [51,52], хотя, по всей вероятности, они не могут напрямую способствовать увеличению распространенности астмы. Таким образом, она, очевидно, коррелирует с "урбанизацией", как, например, с миграцией из сельских районов в города [55]. Это может быть другой областью исследования, даже если такая урбанизация ведет не только к изменениям в воздействии внешних поллютантов, но и в спектре бытовых факторов.

Острый контакт с раздражающими газами, например, на рабочем месте или в случае аварии, может вызывать долговременную гиперреактивность бронхиального дерева, которую называют реактивным синдромом дисфункции дыхательных путей. При этом синдроме появляется большинство клинических и физиологических характеристик, характерных для астмы [56]. Однако его патофизиология, хотя и сходна, не одинакова с астмой, характеризуясь увеличением количества мононуклеарных клеток в слизистой бронхов и субэпителиальным фиброзом, а также отсутствием повышения количества тучных клеток и эозинофилов [57].

**Поллютанты помещений.** Загрязнения и изменения воздушной среды в помещениях отличаются от таковых в атмосфере, причем наибольшее значение, возможно, имеет при этом современная технология конструкций. Например, в изолированных, энергетически эффективных зданиях и жилых домах оборот воздуха составляет 50% от проектируемого. Необходимо отметить, что увеличение поллютантов помещений может быть дополнено увеличением концентрации антигенов (особенно находящихся в фекалиях домашнего клеща) в результате изменений домашней обстановки и типа отопления и покрытий (особенно применение ковров и драпированной мебели). Поскольку маленькие дети проводят большинство времени с матерями дома, а 90—95% времени жители развитых стран находятся в помещениях, загрязнение воздуха внутри помещений играет важную роль. Однако жилищные условия отличаются в каждом конкретном случае, поэтому качество воздуха может варьировать от жилища к жилищу, от комнаты к комнате.

Основными поллютантами в помещениях являются оксид азота, окислы азота, окись углерода, двуокись углерода, формальдегид и биологические вещества, такие, как эндотоксин [58]. Источниками таких поллютантов являются:

- Приготовление пищи с использованием природного газа или жидкого пропана, при котором выделяется окись углерода, двуокись углерода, двуокись серы, оксид натрия и оксиды азота.

- Приготовление пищи и использованием печей, в которых в качестве топлива используется дерево, керосин или уголь, при сжигании которых выделяются окись углерода, оксиды азота и двуокись серы, а также твердые частицы, которые могут быть ингалированы.
- Использование приспособлений и каминов для обогрева с применением газа, дерева, угля и керосина, при сжигании которых выделяются окись углерода, двуокись углерода, окись азота, оксиды азота, ингалируемые частицы и копоть.
- Строительство и отделка с использованием пенистых материалов, kleev, обожженных досок, прессованных досок, kleenой фанеры, гранулированных досок, ковровых покрытий и тканей, содержащих летучее органическое вещество формальдегид, а также использование красок или других материалов, которые выделяют изоцианаты.

Некоторые данные указывают на то, что поллютанты помещений могут иметь отношение к развитию астмы, однако для доказательства этого необходимы дальнейшие исследования. Среди проблем, связанных с загрязнением помещений, необходимо также упомянуть носовые ирританты, респираторную инфекцию и бронхит, а также рак, как результат воздействия вдыхаемых частиц; оксиды азота вызывают раздражение носа, ухудшают функцию легких и учащают инфекции у детей; одышка и появление симптомов астмы является результатом действия формальдегида.

### **Вирусная респираторная инфекция**

Имеются доказательства того, что существует временная связь между вирусной респираторной инфекцией и развитием бронхиальной астмы у детей. Прямых свидетельств того, что вирусная инфекция может вызывать бронхиальную астму, нет [59], хотя хорошо известно, что вирусная инфекция может приводить к утяжелению астмы, действуя таким образом как триггер.

В многочисленных исследованиях показана связь между вирусной респираторной инфекцией (и особенно бронхиолитом в раннем периоде жизни) и развитием астмы или нарушением функции легких в более поздний период, включая гиперреактивность дыхательных путей (см. главы, посвященные эпидемиологии и диагностике и [59,60]). Подобно воздействию пассивного курения, вирусная респираторная инфекция должна рассматриваться как фактор риска, который может иметь отношение к развитию бронхиальной астмы [59].

### **Недоношенность**

Непропорциональные размеры плода (большая голова и маленькое туловище), что часто сопровождается весом при рождении менее 2500 г, могут привести к риску развития астмы в детстве или юношеском периоде [15]. Механизм этого не ясен, однако, возможно, играет роль уменьшенный размер и калибр бронхов, повышенная чувствительность к сенсибилизации аллергенами, повышенная восприимчивость к вирусной инфекции и дальней-

шее возникновение провоцированной вирусом гиперчувствительности бронхиального дерева. Основные иммунологические механизмы могут повреждаться также при нарушенном пищеварении.

### **Питание**

Влияние питания на астму еще не достаточно изучено. Существуют противоречивые сведения о протективной роли грудного вскармливания для развития бронхиальной астмы [17,43,61,62]. Доказательства этого также противоречивы, однако исключение из пищи беременной яиц, а также исключение яиц из рациона матери и ребенка в первый год его жизни, как оказалось, уменьшает количество атопических болезней [43,46,63]. Помимо этого, употребление рыбы в пище в проведенном ретроспективном исследовании связывают с более низкой распространенностью астмы [17].

Несмотря на то, что связь между пищевой сенсибилизацией и развитием астмы до сих пор неясна, имеются определенные свидетельства, что пищевая аллергия в детстве приводит к развитию астмы. У детей, страдающих энтеропатиями и колитами, впоследствии астма выявляется более часто, что, возможно, скорее является признаком предрасположенности к аллергии, чем свидетельствует, что пища действительно вызывает астму.

### **Паразитарная инфекция**

В исследованиях, в которых проводился подсчет яиц паразитов, было показано, что больные бронхиальной астмой гораздо реже являются носителями паразитов, чем не болеющие этой болезнью. Несмотря на то, что эпидемиологические исследования показывают, что астма менее распространена в зонах эндемического паразитарного поражения кишечника, индивидуальные контролируемые исследования не выявили ни указанной связи, ни увеличения случаев паразитарной инвазии у больных бронхиальной астмой. Таким образом, существующие данные не отрицают, не подтверждают теории, что паразитарные инфекции могут предупреждать астму или, наоборот, вызывать ее.

## **ФАКТОРЫ РИСКА, КОТОРЫЕ ВЫЗЫВАЮТ ОБОСТРЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ТРИГГЕРЫ**

Триггеры — факторы риска, которые вызывают обострение бронхиальной астмы путем стимуляции воспаления или провоцирования острого бронхоспазма, или того и другого. У каждого индивидуума в каждое конкретное время триггерами могут быть разные факторы. Они включают длительное воздействие причинных факторов (аллергены или профессиональные агенты), к которым дыхательные пути больного бронхиальной астмой уже сенсибилизированы.

К триггерам также относят воздействие физической нагрузки, холодного воздуха, раздражающих газов, изменений погоды и чрезмерной эмоциональной нагрузки. Они не могут привести к

началу болезни, однако они ведут к обострению уже имеющейся астмы. Для идентификации каждого индивидуального триггера требуется тщательное изучение анамнеза заболевания.

В этом разделе коротко обсуждены аллергены, респираторная инфекция, физическая нагрузка и гипервентиляция, изменения погоды, двуокись серы и пища; пищевые добавки и лекарства и их роль как триггеров астмы. Коротко освещены другие факторы, которые могут вызывать ухудшение состояния — ринит, синусит, полипоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, менструация и беременность.

**Аллергены.** У сенсибилизированного субъекта как внешние аллергены, так и аллергены помещений могут вызывать обострение бронхиальной астмы. В последних исследованиях доказано, что очень малые количества аэроаллергенов способны вызывать обострения астмы и значительные изменения в легких у сенсибилизованных людей. Механизмы, с помощью которых последующий контакт с аллергеном способен вызывать обострения астмы и поддерживать хроническое воспаление дыхательных путей, описаны в главе, посвященной механизмам астмы.

**Загрязнение воздуха.** Дети курящих матерей требуют более активного медикаментозного лечения и более часто поступают в больницы по экстренным показаниям [65,66]. Обострение астмы могут также вызывать другие ирританты, такие, как древесный дым, домашние аэрозоли, испаряющиеся органические вещества (например, полироли или масло, на котором готовят) и аэрополлютанты.

**Респираторная инфекция.** В отличие от недостатка доказательств о патогенетической роли вирусной инфекции в развитии бронхиальной астмы, хорошо известно, что вирусная респираторная инфекция может приводить к обострению болезни, особенно у детей до 10 лет, болеющих бронхиальной астмой [59]. К этому чаще имеют отношение респираторно-синцитиальный вирус, риновирус и вирус гриппа [59], причем риновирус служил триггером в большинстве случаев обострения астмы у детей [67]. У взрослых вирусная инфекция является также важным триггером [68].

Респираторные вирусы могут утяжелять бронхиальную астму с помощью различных механизмов. Одним из них является повреждение вирусом эпителия и провоцирование воспаления в бронхиальном дереве, что может приводить к возникновению симптомов астмы. Другим механизмом является выработка вирусспецифических IgE-антител, которые идентифицированы для респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа, причем эти вирусы могут вызывать выработку и высвобождение медиаторов аллергии из клеток легких человека [69]. Кроме того, показано, что по крайней мере один вирус может потенцировать аллергический ответ на аллергены с помощью повышения выброса воспалительных медиаторов и стимулировать каскад воспалительных реакций, характерных для бронхиальной астмы (см. главу, посвященную механизмам астмы) [70].

**Физическая нагрузка и гипервентиляция.** Физическая нагрузка, возможно, является самым распространенным триггером непродолжительных эпизодов появления симптомов болезни. Она вызывает бронхиальную обструкцию у большинства детей и молодых людей, болеющих бронхиальной астмой. Механизмы этого феномена преимущественно связаны с изменениями слизистой дыхательных путей, с сопутствующей гипервентиляцией, которая приводит к охлаждению или перегреванию бронхиального дерева, или с изменениями осмолярности жидкости, лежащей на слизистой респираторного тракта. Физическая нагрузка является специфическим стимулом для больных бронхиальной астмой, так как она редко ведет к появлению бронхиальной обструкции у лиц, не имеющих астмы, и даже у тех, кто страдает другими заболеваниями респираторного тракта, такими, как хронический бронхит, муковисцидоз или бронхэкстазия [71].

Гипервентиляция в сочетании с вдыханием холодного, сухого или даже горячего воздуха вызывает обострение бронхиальной астмы с помощью неизвестных механизмов. Подобно физической нагрузке, гипервентиляция является также специфическим провоцирующим фактором для больных бронхиальной астмой [72].

**Изменения погоды.** Обострение бронхиальной астмы связывают с неблагоприятными погодными условиями, такими, как низкие температуры, высокая влажность, гроза и эпизоды загрязнения атмосферы вследствие определенных погодных условий, однако эти факторы не подвергались глубокому и систематическому исследованию [73,74].

**Двуокись серы.** Этот раздражающий агент может вызывать дозозависимую бронхиальную обструкцию у больных бронхиальной астмой, в то время как у людей, не страдающих этой патологией, даже очень высокие дозы не вызывают подобного эффекта [73]. Бронхиальная обструкция может появляться при минимальной концентрации двуокиси серы 1 ppm, уровне, легко определяемом на рабочем месте или где бы то ни было.

**Пища, пищевые добавки, лекарства.** Широко распространено мнение, что аллергические реакции на пищу являются распространенными триггерами астмы, хотя в литературе трудно найти документальные подтверждения этому. Некоторые пищевые субстанции, включая салицилаты, пищевые консерванты, глутамат мононатрий и некоторые пищевые красители, могут вызывать появление симптомов астмы у отдельных больных [75]. В одном из исследований, проведенных в Великобритании [76], было предположено, что употребление натрия может быть связано с утяжелением течения астмы и повышением смертности от нее, однако подтверждений этому приведено не было.

Во многих напитках (включая вино и пиво) и некоторых пищевых продуктах находятся консерванты, содержащие метабисульфит, который может приводить к появлению двуокиси серы в количестве, достаточном для провоцирования бронхоспазма [75].

Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) у большой части больных бронхиальной астмой (по некоторым данным до 20%) могут утяжелить ее течение,

однако у детей, страдающих этой болезнью, подобное случается редко. Подавляющее число таких больных начинают чувствовать симптомы болезни во время третьей или четвертой декады жизни [41,42].

Бета-блокаторы могут провоцировать бронхоспазм у больных бронхиальной астмой вследствие блокады бета-рецепторов, которые становятся нечувствительными к эндогенным катехоламинам [42].

**Чрезмерные эмоциональные нагрузки.** Эмоциональный стресс сам по себе может быть пусковым фактором в развитии обострения астмы, так как экстремальные проявления смеха, плача, ярости или страха могут привести к гипервентиляции и гипокапнии, что может вызвать сужение бронхиального дерева. Приступы паники, которые редко, но бывают у больных астмой, приводят к такому же эффекту [77]. Однако важно отметить, что астма не является психосоматическим заболеванием.

**Другие факторы, которые могут привести к обострению болезни.** Ринит, синусит и полипоз часто также связаны с наличием астмы, и лечение указанных патологий нередко приводит к улучшению течения бронхиальной астмы [78]. Например, существуют непрямые доказательства того, что, возможно, бактериальный синусит имеет значение для течения астмы, поскольку антибактериальная терапия данной патологии, как показано, уменьшает выраженность бронхиальной астмы [78]. Однако синусит и астма могут просто сосуществовать. Не считая синусита, имеется мало доказательств того, что бактериальная инфекция может усугублять течение бронхиальной астмы. Гастроэзофагеальный рефлюкс может вызывать обострение бронхиальной астмы, особенно у детей, и при лечении рефлюкса течение астмы иногда облегчается [79].

Многие женщины жалуются на ухудшение течения астмы перед менструацией, и такие предменструальные обострения документированы [80]. Течение астмы может также улучшаться, ухудшаться или оставаться неизмененным во время беременности [81].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приоритеты для дальнейших исследований факторов риска включают:

- Поиск гена (генов) астмы.
- Идентификация химической структуры и метаболизма аллергенов и химических сенсибилизаторов.
- Идентификация роли сопутствующих факторов в развитии астмы (например, вирусная инфекция, лекарства, поллютанты).
- Идентификация аллергенов и ирритантов для каждой географической зоны, особенно в тропических странах.
- Изучение связи между бронхиальной астмой и недоношенностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Burrows B, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271–277.
2. Sears MR, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067–1071.
3. Sibbald B. *Genetics*, in Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC (eds), *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. London, Academic Press, 1992, ch 2.
4. Cookson WO, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11 q. *Lancet* 1989; 1: 1292–1295.
5. Cookson WO, et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11 q. *Lancet* 1992; 340: 381–384.
6. Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST (eds). *The Genetics of Asthma*. Oxford, Blackwell Scientific. 1993.
7. van Leeuwen BH, et al. Molecular organization of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5, and GM-CSF genes, on human chromosome 5. *Blood* 1989; 73: 1142–1148.
8. Lesoeuf PN. Expression of predisposing factors in early life, in Holgate ST, et al (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment*. London, Academic Press, 1993, ch 4, pp 41–60.
9. Landau LI, et al. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 31–35.
10. Smith JM, Harding LK, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. *Clin Allergy* 1971; 1: 57–61.
11. Rosenthal M, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years. I—Spirometry. *Thorax* 1993; 48: 794–802.
12. Rosenthal M, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years. II—Single breath analysis and plethysmography. *Thorax* 1993; 48: 803–808.
13. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992; 5: 921–929.
14. Sears MR, et al. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: in press.
15. Schwartz J, et al. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respr Dis* 1990; 142: 555–562.
16. Pope AM, Patterson R, Burge H (eds). *Indoor Allergens: Assessing and Controlling Adverse Health Effects*. Washington, DC, National Academy Press, 1993.
17. Peat JK, et al. A prospective study of bronchial hyper-responsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 299–306.
18. Platts-Mills TAE, et al. Role of allergens in asthma and airway hyperresponsiveness: relevance to immunotherapy and allergen avoidance, in Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA (eds), *Asthma: Its Pathology and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1991, ch 22.
19. Platts-Mills TA, et al. Reduction of bronchial hyper-reactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675–678.
20. Anto JM, et al. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320: 1097–1102.
21. Holt PG. Regulation of antigen-presenting cell function(s) in lung and airway tissues. *Eur Respir J* 1993; 6: 120–129.
22. Platts-Mills TA, et al. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046–1060.
23. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TA. House-dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897–906.
24. 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.
25. Price JA, et al. Measurement of airborne mite antigen in homes of asthmatic children. *Lancet* 1990; 336: 895–897.
26. Lau S, et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 718–725.
27. Pollart SM, et al. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 875–882.
28. Wood RA, et al. The effect of cat removal in allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 730–734.
29. Ford AW, Alterman L, Kemeny DM. The allergens of dog. I. Identification using crossed radioimmuno-electrophoresis. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 183–190.
30. Newman Taylor AJ, Gordon S. Laboratory animal and insect allergy, in Bernstein IL, et al (eds), *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993, ch 19, pp 399–414.
31. Ausdenmoore RW, Lierl MB, Fischer TJ. Inhalant aero-biology and antigens, in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 42.

32. Pollart SM, Platts-Mills TAE, Chapman MD. Identification, quantification, and purification of cockroach (CR) allergens using monoclonal antibodies (nmAb). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 293.
33. Kai-sheng Y, et al. Periplaneta fuliginosa sensitivity in patients with bronchial asthma. Nanjing Medical College, 1991; 5: 100—103.
34. O'Hollaren MT, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359—363.
35. Salvaggio J, Aukrust L. Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 327—346.
36. Suphioglu C, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992; 339: 569—572.
37. Pollart SM, et al. Epidemiology of emergency room asthma in northern California: association with IgE antibody to ryegrass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 224—230.
38. Boulet LP, et al. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows, methacholine responsiveness, and airway inflammation in mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 883—893.
39. Long DL, Kramer CL. Air spora of two contrasting ecological sites in Kansas. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 49: 255—266.
40. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of the major inducers of occupational asthma, in Bernstein IL, et al (eds), *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993, pp 595—623.
41. Hunt LW Jr, Rosenow EC III. Drug-induced asthma, in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 48.
42. Szczechlik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588—593.
43. Arshad SH, et al. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493—1497.
44. Chilmonczyk BA, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328: 1665—1669.
45. Weitzman M, et al. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505—511.
46. Arshad SH, et al. Influence of genetic and environmental factors on the level of IgE at birth. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 79—83.
47. Sherrill DL, et al. Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1136—1141.
48. Magnusson CG. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 898—904.
49. Venables KM, et al. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* 1985; 290: 201—204.
50. Maynard RL. Air pollution: should we be concerned about it? [editorial]. *J R Soc Med* 1993; 86: 63—64.
51. Pierson WE, Koenig JQ. Respiratory effects of air pollution on allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 557—566.
52. Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 81—96.
53. 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.
54. 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.
55. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549—553.
56. Brooks SM, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome or irritant-induced asthma in Bernstein IL, et al (eds), *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993, ch 25.
57. Gautrin D, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? [abstract] *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 310.
58. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1486—1508.
59. Busse WW, et al. The role of respiratory infections in asthma, in Holgate ST, et al (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment*. London, Academic Press, 1993, ch 26, pp 345—352.
60. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; 284: 1665—1669.
61. Chandra RK, Puri S, Cheema PS. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. *Clin Allergy* 1985; 15: 517—522.
62. Gordon RR, et al. Immunoglobin E and the eczema—asthma syndrome in early childhood. *Lancet* 1982; 1: 72—74.

63. *Baba M, Yamaguchi K.* The allergy march: can it be prevented? *ACI News* 1989; 1/3: 71–72.
64. *Masters S, Barrett-Connor E.* Parasites and asthma — predictive or protective? *Epidemiol Rev* 1985; 7: 49–58.
65. *Evans D, et al.* The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 567–572.
66. *Murray AB, Morrison BJ.* Passive smoking and the seasonal difference of severity of asthma in children. *Chest* 1988; 94: 701–708.
67. *Johnston S, et al.* Viral infections in exacerbations in schoolchildren with cough or wheeze: a longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(suppl): A546.
68. *Nicholson KG, Kent J, Ireland DC.* Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J* 1999; 307: 982–986.
69. *Welliver RC, et al.* The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305: 841–846.
70. *Castleman WL, et al.* Viral bronchiolitis during early life induces increased numbers of bronchiolar mast cells and airway hyperresponsiveness. *Am J Pathol* 1990; 137: 821–831.
71. *Bar-Yishay E, Godfrey S.* Exercise-induced asthma in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 47.
72. *Blackie SP, et al.* The time course of bronchoconstriction in asthmatics during and after isocapnic hyperventilation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1133–1136.
73. *Hackney JD, Linn WS.* Environmental factors: air pollution, weather, and noxious gases, in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 45.
74. *Khot A, et al.* Biometeorological triggers in childhood asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 351–358.
75. *Bousquet J, et al.* Prevalence of food allergy in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3: 206–213.
76. *Burney P.* A diet rich in sodium may potentiate asthma. Epidemiologic evidence for a new hypothesis. *Chest* 1987; 91 (6 suppl): 143S–148S.
77. *Lehrer P, Isenberg S, Hochron SM.* Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993; 30: 5–21.
78. *Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC.* Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526–529.
79. *Farrell MK.* Gastroesophageal reflux and esophageal dysfunction, in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 75.
80. *Chien SJ, Mintz S.* Pregnancy and menses, in Weiss EB, Stein M (eds), *Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics*, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1993, ch 81.
81. *Barron WM, Leff AR.* Asthma in pregnancy (editorial). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 510–511.