

ГЛАВА

V

ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- Гиподиагностика и недостаточное лечение астмы являются международной проблемой.
- Диагностика астмы строится на основании анализа симптомов. Дополнительным мероприятием, значительно облегчающим установление диагноза, является исследование функции легких.
- Наиболее значимыми легочными функциональными тестами, которые помогают в диагностике заболеваний, являются выявление ответа на ингаляции β_2 -агонистов, измерение вариабельности бронхиальной проходимости с помощью мониторирования пиковой скорости на выдохе (PEF) и провокация с помощью физической нагрузки у детей.
- Для составления терапевтических рекомендаций важной является классификация астмы по степени тяжести.
- Ценным дополнением к диагностике болезни является установление аллергического статуса, что ведет к определенным рекомендациям в отношении окружающей среды.
- Особое внимание при диагностике бронхиальной астмы должно уделяться детям, лицам с постоянными эпизодами кашля и пожилым, а также пациентам с профессиональными факторами риска.
- У детей и в группах профессионального риска должна осуществляться скрининговая программа диагностики астмы.

щих хрипов, что более подходящей точкой зрения было бы “все, что сопровождается свистящими хрипами, является астмой до тех пор, пока не будет доказано обратное”.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Анамнез и оценка симптомов

О диагнозе астмы следует подумать при наличии таких симптомов, как эпизодическая одышка, свистящие хрипы, ощущение сдавления грудной клетки и кашель, которые особенно усиливаются вочные и ранние утренние часы. Однако сами по себе эти симптомы еще не являются диагнозом. На рисунке 5-1 представлены вопросы, которые помогают диагностировать астму. Рисунок 5-2 представляет вопросник, который следует использовать для постановки диагноза астмы при эпидемиологических исследованиях [3,4]. Важное значение имеют указания в анамнезе на повторные обострения, часто провоцируемые такими факторами, как аллергены, ирританты, физическая нагрузка или вирусная инфекция. В некоторых случаях, особенно у больных с гиперчувствительностью дыхательных путей, триггеры астмы могут провоцировать тяжелую бронхобструкцию, быстро приводящую к угрожающим жизни обострениям. Другой клинический маркер астмы — исчезновение симптомов или спонтанно, или, что более специфично, при применении бронходилататора и противовоспалительного лечения. Сезонная вариабельность симптомов, присутствие астмы и атопических заболеваний в семейном анамнезе также указывают на диагноз.

Чтобы оценить особенности течения астмы у данного больного нужно проанализировать симптомы болезни и показатели ФВД. Разработаны многочисленные шкалы, для того, чтобы количественно оценить симптомы болезни [5]. Значимость такой оценки до конца, однако, не установлена. Тем не менее уровни тяжести симптомов могут служить полезным инструментом для наблюдения за отдельными больными. Их следует адаптировать к возрасту и к культурному уровню данного больного.

Физикальное обследование

Поскольку симптомы астмы меняются в течение дня, при физикальном обследовании системы органов дыхания можно получить нормальные данные. Во время обострения астмы спазм гладких мышц дыхательных путей, отек и гиперсекреция ведут к закрытию мелких бронхов, не содержащих хрящевую ткань. Чтобы компенсировать это, больной старается увеличить легочный объем для того, чтобы увеличить силу, растягивающую бронхи, и таким образом поддержать их проходимость. Поэтому чем больше степень бронхобструкции, тем больше вероятность закрытия воздушных путей и тем больший объем легких требуется для поддержания их в раскрытом состоянии. При обострении бронхиальной астмы, комбинация гипервоздушности и усиливающейся бронхобструкции заметно увеличивает работу дыхания. Из этого следует, что клинические признаки одышки, бронхооб-

Эпидемиологические исследования как у детей, так и у взрослых (особенно у пожилых) свидетельствуют о том, что астму плохо диагностируют и, следовательно, плохо лечат [1]. Часть проблемы состоит в том, что есть пациенты терпеливо переносящие периодически возникающие респираторные симптомы (это не касается болей в грудной клетке) до получения медицинской помощи. Преходящий характер симптомов астмы приводит к привыканию к ним. Другая важная причина плохой диагностики астмы — неспецифическая природа симптомов, из-за которой даже профессионал может поставить неправильный диагноз. Следует помнить, что постановка точного диагноза астмы важна для назначения соответствующей лекарственной терапии. Нередко астму диагностируют как различные формы бронхита и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов [2]. Тезис “все, что сопровождается свистящими хрипами, еще не является астмой” цитируют довольно часто, однако астма настолько частая причина свистя-

структур (свистящие хрипы) и гипервоздушность с наибольшей вероятностью могут быть выявлены, если больного обследуют при появлении симптомов и утром до приема бронходилатирующих препаратов.

У некоторых больных астмой результаты аусcultации в период обострения могут быть нормальными, в то время как с помощью объективных исследований будет зарегистрирована значительная бронхобструкция, вероятно, благодаря преобладающему вовлечению в процесс мелких дыхательных путей. Иногда, при тяжелых обострениях астмы, дыхательные шумы (свистящие хрипы) могут не выслушиваться, но обычно у таких больных присутствуют другие объективные признаки, отражающие тяжесть состояния: цианоз, спутанность сознания, затрудненная речь, тахикардия, вздутие грудной клетки, вовлечение вспомогательных мышц в акт дыхания и втяжение межреберных промежутков.

Измерение функционального состояния легких

Астматики часто плохо знают симптомы заболевания и не могут оценить тяжесть своего состояния, особенно если течение астмы тяжелое и есть длительный анамнез заболевания. Врачи также могут неверно оценить такие симптомы, как одышка и хрипы. Измерение функции внешнего дыхания обеспечивает прямую оценку бронхобструкции, а измерение ее колебаний — непрямую оценку гиперреактивности дыхательных путей. Однако, несмотря на то, что установлена взаимосвязь между лабораторными показателями гиперреактивности дыхательных путей и колебаниями PEF, эти показатели не являются взаимозаменяемыми. Например, значения PEF могут быстро изменяться под воздействием терапии кортикоステроидами, тогда как реактивность дыхательных путей на гистамин и метахолин уменьшается через более продолжительные сроки. Тем не менее, измерения степени бронхобструкции, ее обратимости (см. рис. 1-4 и 1-6) и изменчивости (разбросочных и дневных показателей PEF на 20% и более) считаются основными методами при постановке диагноза астмы (см. рис. 1-5) [6]. Измерение этих показателей лежит в основе новых подходов к лечению астмы, нашедших отражение в общепринятых рекомендациях. Измерение функции внешнего дыхания для диагностики и мониторинга астмы аналогично измерениям при исследовании других хронических заболеваний. Например, измерение с помощью сфигмоманометра артериального давления используют для диагностики и мониторинга гипертензии, а уровень глюкозы в сыворотке, измеряемый с помощью тест-полосок или цифровых измерительных приборов, используют для диагностики и мониторинга диабета.

Существует широкий диапазон различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но два метода получили широкое признание при их применении у больных старше 5 лет. Это измерение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) (и связанное с ним измерение форсированной жизненной емкости — FVC) и измерение максимальной скорости выдоха (PEF). Оба эти измерения зависят от природы бронхиаль-

ной обструкции, напрямую соотносятся с величиной просвета дыхательных путей (калибра дыхательных путей) и эластическими свойствами окружающей легочной ткани (альвеол).

FEV₁ и FVC измеряют спирометром при помощи маневра форсированного выдоха. Эти измерения можно повторять, но результаты зависят от физического усилия, прилагаемого больным, следовательно, пациенты должны получить точные инструкции по выполнению маневра форсированного выдоха. За окончательный результат следует принять наилучшее значение, выбранное из двух или трех измерений. Тест начинает терять свою значимость на уровне значений FEV₁ менее, чем 1 литр. Должные величины FEV₁, FVC и PEF определяются на основании возраста, пола и роста больного; эти величины получены из популяционных исследований и, несмотря на то, что они постоянно пересматриваются, с их помощью можно судить, является ли полученное значение нормальным или нет. Важно и то, что должные величины FEV₁, FVC и PEF учитывают этнические характеристики и возрастные градации. Поскольку многие другие заболевания, помимо тех, которые вызывают бронхобструкцию, приводят к снижению FEV₁, бронхиальную обструкцию можно оценить при соотношении FEV₁ и FVC. В здоровых легких отношение FEV₁/FVC > 75%, у детей — преимущественно более 85%. Любые другие значения ниже указанных предполагают бронхиальную обструкцию, и чем ниже это соотношение, тем тяжелее степень обструкции. Спирометрию используют для определения тяжести астмы преимущественно при обследовании в клинике, поскольку данное оборудование является громоздким и дорогостоящим. Разработаны малогабаритные портативные электронные спирометры, однако цена ограничивает их широкое применение. Тем не менее данные спирометрии полезны при диагностике астмы и при оценке степени ее тяжести. Регистрация показателей через регулярные интервалы (в зависимости от степени тяжести заболевания) помогает контролю за прогрессированием заболевания и результатами лечения. Спирометрия, в отличие от мониторинга PEF, особенно полезна при оценке прогресса развития заболевания у больных со значительно нарушенной легочной функцией (например, у пожилых больных астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких), поскольку значения PEF могут быть относительно сохранены при резко сниженных показателях спирометрии.

Вероятно, наиболее важное нововведение в диагностике астмы — это появление пикфлоуметра. У большинства больных PEF хорошо коррелирует с FEV₁, а последние образцы пикфлоуметров относительно недороги (по крайней мере в развитых странах), портативные, изготавливаются из пластика и служат идеальными приборами для использования их больными в домашних условиях для ежедневного объективного мониторинга астмы. Регулярный домашний мониторинг полезен, так как он помогает пациентам выявить ранние признаки ухудшения болезни, то есть обострения. К моменту, когда хрипы выявляют с помощью стетоскопа, значения PEF могут снижаться на 25 и более процентов [7]. Многие исследования продемонстрировали, что предъявляемые пациентами жалобы не соответствуют степени

Рис.5-1. Вопросы, принимаемые во внимание при диагностике астмы

- Бывает ли у больного приступ или повторные приступы затрудненного дыхания?
- Был ли у больного сильный удущливый кашель по ночам?
- Бывает ли у больного кашель или затрудненное дыхание после физической нагрузки?
- Бывают ли у больного кашель, затрудненное дыхание или дистанционные свистящие хрипы после контакта с аллергенами или поллютантами?
- Простуда у больного "опускается в грудь" или продолжается более 10 дней до выздоровления?

Рис.5-2. Международное сообщество против туберкулеза и легочных заболеваний (UATLD). Опросник при астме

- Было ли у Вас когда-либо свистящее или затрудненное дыхание?
- Было ли у Вас чувство нехватки воздуха после значительной физической нагрузки?
- Просыпались ли Вы когда-нибудь от приступа затрудненного дыхания?
- Просыпались ли Вы из-за приступа кашля когда-нибудь?
- Были ли у Вас приступы затрудненного дыхания в течение дня во время отдыха?

бронхиальной обструкции [8,9]. Неправильная оценка степени тяжести астмы частью пациентов и лечащих врачей служит основным фактором, обуславливающим задержку в лечении, и может увеличивать тяжесть обострения и смертность [10]. Однако это не относится ко всем пациентам. Одно из исследований показало, что симптомы могут предвосхищать начало снижения легочной функции [11].

Все чаще пикфлоуметры рекомендуются службами здоровья. Пикфлоуметры полезно использовать в клиниках и поликлиниках для наблюдения за течением астмы в случаях, когда спирометрия не применима (рис. 1-5).

Требуется строгое соблюдение инструкций, поскольку измерение PEF, также как и FEV₁ и FVC, зависит от усилия, прилагаемого больным. Пикфлоуметр можно регулярно использовать в течение дня, недель, месяцев для оценки тяжести состояния и мониторирования течения астмы. Тяжесть астмы отражает не только сам показатель степени бронхообструкции, но также и его отклонения, особенно в течение 24 часов (рис. 1-5). В идеале пикфлоуметрия должна проводиться утром, когда значения PEF близки к наихудшим величинам, и быть последней процедурой вечером (предпочтительно после ингаляции бронходилататора короткого действия, если только пациент использует бронходилататор), то есть когда значения достигают своих наилучших величин. Наиболее правильным и чувствительным методом регистрации колебаний значений PEF в течение дня является измерение амплитуды (разницы между утренним значением до приема бронходилататора и значением после приема бронходилататора накануне вечером), что выражается в соотношении среднего дневного значения PEF, выраженного в процентах [12].

$$\text{Суточный разброс} = \frac{\text{PEF вечером} - \text{PEF утром}}{1/2 (\text{PEF вечером} + \text{PEF утром})} \times 100$$

Для получения информации о разбросе значений PEF больные должны записывать свои показатели или в виде таблицы, или в виде легко читаемых диаграмм, по крайней мере дважды в день в течение четырех недель с обязательной записью обозначений как до, так и спустя 10—15 минут после приема стандартной дозы ингаляционного β₂-агониста короткого действия, если конечно больные используют эти препараты.

Суточный разброс показателей PEF более чем на 20% является диагностическим признаком астмы, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания (см.рис. 1-5) [12]. Однако следует заметить, что у больных легкой астмой (особенно у детей) или с тяжелой, не поддающейся лечению астмой колебаний показателей PEF может не быть. В большинстве случаев тяжелой астмы изменения PEF в течение суток и обратимость бронхообструкции могут отсутствовать до окончания курса лечения кортикоステроидами. Большинство тяжелых, не поддающихся лечению форм данного заболевания могут потребовать много недель терапии прежде, чем начнет проявляться обратимость бронхообструкции.

Комбинация регулярной регистрации симптомов и измерений PEF дает возможность обеспечить больных планами лечения, основанными на степени тяжести астмы: при этом проводится интенсивное наблюдение за лечением. Более того, восприимчивость больного к проводимой терапии можно оценить при помощи объективного наблюдения за эффектом от лечения.

Несмотря на то, что длительный мониторинг с помощью пикфлоуметра для большинства больных с хронической астмой может быть приемлемым и просто идеальным, иногда его невозможно провести из-за стоимости, неудобства использования или недоступности прибора. Однако проведение короткой серии измерений PEF особенно рекомендуют для постановки диагноза, выявления возможных триггеров окружающей среды и для оценки изменений в терапии ("шаг вверх или вниз"). Длительный мониторинг особенно рекомендуют у больных с астмой тяжелого течения, пациентов, которые сами не могут правильно оценить тяжесть своего состояния, и для тех, кто хотя бы один раз был госпитализирован.

Измерения PEF могут быть использованы не только при постановке диагноза астмы и оценке степени ее тяжести, но также для обнаружения профессиональных возбудителей астмы. В последнем случае PEF должен измеряться значительно чаще, чем два раза в день, и особое внимание должно уделяться измерениям, происходящим на рабочем месте и вне его [13].

Клиницист должен всегда чувствовать уверенность при постановке диагноза астмы, поскольку для больных это имеет значительные последствия, часто жизненно важные. Для подтверждения диагноза у больных, имеющих грубые симптомы и усиление легочной дисфункции, требования отличаются от требований для больных с отсутствием клинических симптомов, у которых просто обнаружено превышение порогового значения колебаний PEF (более чем 20%). Для таких больных требуется проведение по крайней мере одного дополнительного теста, результаты которого свидетельствуют об астме. Определение гиперреактивности дыхательных путей может помочь в диагностике астмы, но эти измерения сами по себе имеют низкую специфичность. Присутствие аллергических компонентов, выявляемых с помощью кожных тестов или измерений специфических иммуноглобулинов Е, мало добавляет к диагностике астмы, но может помочь в идентификации факторов риска — индукторов и триггеров.

Хотя измерение чувствительности дыхательных путей можно использовать для определения астмы, необходимо помнить о возможности ринита и таких причин обструкции дистальных бронхов, отличных от астмы, как муковисцидоз, бронхэкстазы и хронические обструктивные заболевания легких. Использование гиперреактивности дыхательных путей как показателя предполагаемой астмы было продемонстрировано в исследовании, показавшем, что у 20% молодых взрослых без симптомов заболевания или у 45% таких лиц с РD₂₀ менее чем 3,2 мкмоль в течение двух лет развиваются симптомы астмы [14]. Это поднимает важный вопрос, существует ли совершенно бессимптомная или доклиническая астма и нужно ли ее лечить? Только при анализе дли-

тельно текущей астмы станет возможным оценить значение доклинической астмы. Проведение провокационных тестов с предполагаемым провоцирующим агентом может также помочь при установлении причины астмы, особенно при наличии профессиональных вредностей. Однако проведение таких тестов не рекомендуют для рутинного использования преимущественно по соображениям безопасности [13,15]. Аналогично этому провокация антигеном не должна применяться для диагностики астмы, кроме случаев установления факторов риска в окружающей среде.

Воспаление респираторных путей можно доказать при исследовании продуцируемой спонтанно или под влиянием гипертонического раствора мокроты на наличие в ней эозинофилов и метахроматических клеток [16]. Однако необходимо развивать дальнейшие неинвазивные методы исследования воспалительного процесса в дыхательных путях.

При редких симптомах эти тесты оказываются несостоятельными в диагностике астмы. Обычно рекомендуют проводить длительное наблюдение с периодическим пересмотром результатов, пока диагноз не станет более ясным. У таких больных лечащие врачи должны учитывать семейный анамнез, возраст, наличие триггеров астмы для диагностики и лечения заболевания. Когда не удается преодолеть сомнения, одним из наиболее приемлемых путей диагностики астмы является курс лечения, состоящий из β_2 -агонистов короткого действия и кортикоステроидов, особенно в комбинации с мониторингом РЕF. Ясное понимание степени легочной дисфункции в определенный период времени не только создает возможности для проверки причин болезни, связанных с окружающей средой, но также создает критерии для оценки тяжести астмы и влияния окружающей среды, а также эффекта от лечения.

Изучение аллергологического статуса

Кожные тесты с аллергенами являются первичным инструментом для диагностики аллергии. В диагностических целях наиболее часто используют уколочные тесты. Их характеристики — простота, быстрота исполнения, низкая стоимость, высокая чувствительность — объясняют их ключевую позицию. Однако в случае неправильного использования кожные тесты могут привести к ложнопозитивным или к ложненегативным результатам. Исследования специфических иммуноглобулинов в сыворотке имеют важное значение, но не заменяют кожные тесты и являются более дорогостоящими. Основные ограничения применения этих двух методов состоят в том, что позитивные тесты вовсе не означают, что заболевание имеет аллергическую природу, поскольку некоторые люди имеют специфические IgE-антитела без каких-либо симптомов аллергии. Применение теста и его связь с симптомами должны подтверждаться анамнезом больного. Определение общего IgE или аллергенспецифичного IgG4 в сыворотке крови не имеет вовсе никакого значения в диагнозе аллергии. Бронхиальные провокационные тесты являются длительными по времени, потенциально вредными для больного и их только изредка используют для диагностических целей.

ГРУППЫ, ОСОБЕННО ТРУДНЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

Как уже было замечено, астму довольно часто неправильно диагностируют, и, как следствие этого, назначают неправильное лечение. В этом разделе основной упор делается на проблеме трудностей диагностики астмы у детей, пожилых, при воздействии профессиональных факторов риска, сезонной астме и при кашлевом варианте астмы. У пациентов этих групп измерения бронхиальной обструкции и ее изменчивости чрезвычайно помогают поставить диагноз астмы.

Астма детского возраста

Астма в детском возрасте может быть очень трудной проблемой, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель — наиболее частые симптомы, встречающиеся при детских болезнях, особенно у детей до 3 лет. Хотя среди лечащих врачей все чаще поощряется постановка диагноза астмы независимо от того, когда происходят повторные эпизоды одышки, кашля или хрипов (особенно, если они случаются утром или ночью), при этом природа заболевания может отличаться у детей младшего возраста от аналогичной у детей старшего возраста и у взрослых [17]. Использование понятия "астма" для характеристики таких детей имеет важные клинические последствия. Она подразумевает синдром, при котором существует воспаление дыхательных путей и для которого существует особый протокол терапии. Чем младше ребенок, особенно до 5 лет, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов астмой не являются. Альтернативные диагнозы при периодически возникающих хрипах в младшем детском возрасте включают: муковисцидоз, повторяющиеся аспирации молока, синдром первичной цилиарной дискинезии, первичный иммунодефицит, врожденные сердечные заболевания, врожденные пороки развития, вызывающие сужение интрапракальных дыхательных путей, и аспирацию инородных тел. Рентгенография грудной клетки является важным диагностическим тестом для исключения альтернативных причин. Такие особенности, как неонатальное начало симптомов, связанных с отставанием в развитии, симптомы, связанные с рвотой, и очаговые легочные и кардиоваскулярные признаки — все это предполагает альтернативный диагноз и указывает на необходимость таких исследований, как потовый тест для исключения муковисцидоза, исследование иммунного статуса и рефлюкса.

У больных, у которых нет данных за альтернативный диагноз, существует вероятность, что у данного заболевания нет единого патогенеза [2]. Существуют две основные причины возникновения свистящих хрипов у детей младшего возраста. Некоторые младенцы с повторяющимися эпизодами хрипов, связанных с острыми респираторными вирусными инфекциями, часто с респираторно-синцитиальным вирусным бронхиолитом, не имеют семейного анамнеза атопии и сами не имеют признаков атопии [18,19]. Такие дети обычно "перерастают" симптомы к началу учебы в школе и впоследствии не имеют жалоб, хотя у них могут

быть незначительные нарушения в функции внешнего дыхания и гиперреактивность воздушных путей. Такой синдром в большей степени связан с геометрией воздушных путей, нежели с воспалением [20], и таким образом механически дифференцируется от более определенного хронического воспалительного состояния, которое лежит в основе астмы у старших детей и у взрослых.

У других детей с астмой есть атопический фон, часто связанный с экземой. У них развиваются симптомы в более позднем детском возрасте и персистируют весь период детства до взрослого состояния [21]. У этих детей характерные признаки воспаления дыхательных путей могут быть обнаружены даже в раннем детстве. Однако не существует практических клинических тестов, проведя которые можно было бы установить присутствие воспаления в дыхательных путях. Только сопутствующая атопия может быть использована в прогностических целях. При появлении хрипов в раннем детском возрасте (до 2 лет), существует небольшая вероятность того, что симптомы болезни будут сохраняться в более позднем возрасте [2,18,19].

Вероятно, что астма, связанная с рецидивирующей вирусной инфекцией, в дальнейшем перерастающая в хроническую астму, требует дальнейших исследований. Помимо путаницы с этиологией астмы в детском возрасте существует также значительное нежелание ставить диагноз и, как следствие, начинать соответствующее лечение. Поскольку при заболеваниях нижних отделов респираторного тракта симптомы сходны с симптомами астмы и весьма распространены в детском возрасте (и часто связаны с симптомами поражения верхних отделов респираторного тракта), или правильный диагноз не ставят, или ставят неправильный диагноз, и таким образом ребенку не проводят противоастматическую терапию.

Хотя у маленьких детей и существует опасность неправильного лечения, эпизоды свистящих хрипов можно укоротить и уменьшить по интенсивности эффективным использованием противовоспалительных препаратов и бронходилататоров даже скорее, чем антибиотиков. Это и объясняет причину, почему лечащие врачи предпочитают использовать термин "астма", чем другую терминологию для описания данного синдрома.

Во всех возрастных группах астма может проявляться только повторными эпизодами кашля, особенно вочные часы, при физической нагрузке и вирусных заболеваниях. Повторные приступы ночного кашля у детей, в остальном совершенно здоровых, усиливают предположение о диагнозе астмы. Хотя рецидивирующие синуситы, инфекции миндалин или аденоидов могут объяснить ночной кашель, появление этого симптома, пробуждающего ребенка в ранние утренние часы, почти наверняка подтверждает диагноз астмы.

До 5 лет диагностика астмы должна в основном опираться на результаты клинического обследования, состоящие из комбинации симптомокомплекса и данных физикального обследования. Поскольку исследование функции внешнего дыхания и тест на гиперчувствительность дыхательных путей у детей и у новорож-

денных требуют комплексного оснащения и трудны по исполнению [22], они могут быть рекомендованы только для исследовательских целей. Проведение курса лечения является, вероятно, наиболее надежным способом для подтверждения диагноза астмы у детей (также как у многих взрослых). Для установления прогноза важно выяснить семейный анамнез астмы или экземы и наличие экземы у ребенка с респираторными симптомами [19].

Детей в возрасте от 4 до 5 лет можно обучить применять пикфлюметр и получать вполне приемлемые показатели. Однако, несмотря на строгий контроль родителей за тем, как и когда эти измерения проводятся, измерение РЕF в детском возрасте может быть неадекватным [23]. Использование дневников для регистрации симптомов, РЕF и приема лекарственных препаратов играет исключительную роль в новых подходах к лечению астмы и служит темой обсуждения в главе, посвященной лечению.

У некоторых детей симптомы астмы провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе или при подозрении на астму у детей проводится тест с физической нагрузкой. 6-минутный протокол нагрузки бегом легко выполним в клинической практике и его использование совместно с исследованием степени бронхиальной обструкции (FEV₁ или РЕF) может быть полезно для установления точного диагноза астмы (см. рис. 1-7) [24], особенно если кашель, вызываемый нагрузкой, качественно схож с кашлем, возникающим спонтанно вочные часы.

Астма у пожилых

Другой группой больных, в которой диагноз астмы (при позднем начале) врач или не ставит, или пропускает, оказались люди пожилого возраста [25]. Хотя курение или длительное воздействие ингаляционных повреждающих веществ и такие заболевания, как бронхит, эмфизема и фиброзы вызывают изменение структуры легких, становится все более очевидным, что недиагностируемая астма — наиболее частая причина респираторных симптомов, поддающихся лечению. Некоторые пожилые люди испытывают трудности при выполнении функциональных легочных тестов, включая РЕF, что также усложняет диагностику. Поставить диагноз астмы и хронического бронхита только на основании симптомов достаточно трудно. Прирост РЕF на 15% или более спонтанно, после ингаляции бронходилататора или в ответ на проведение курса кортикоステроидной терапии свидетельствует в пользу диагноза астмы.

Позднее начало астмы иногда связано с вакулитами, которые проявляются эозинофилией (синдром Черджа—Строса). У пожилых больных астма может приводить к деструкции, связанной с бронхолегочным аллергическим аспергиллезом. Характерно, однако, что астма с поздним началом не связана со специфической аллергической сенсибилизацией.

В более поздние периоды жизни очевидно, что хроническая бронхобструкция и высокий уровень IgE в сыворотке служат независимыми факторами бронхобструкции, хотя они могут взаимодействовать между собой [26]. В связи с этим растет убеждение,

Рис.5-3. Обзор легочных заболеваний

ЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

СОСТОЯТ ИЗ

ИНФЕКЦИИ

Обычная простуда, бронхиолит,
пневмония, туберкулез, ВИЧ/СПИД,
различные сопутствующие
(вторичные) инфекции

и

ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РЕСТРИКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Локальные

Парез голосовых связок
Опухоль гортани
Опухоль трахеи
Опухоль бронхов
Инородное тело
Бронхолегочная дисплазия

Генерализованные

Хронические обструктивные
заболевания легких
Астма
Бронхоэктазы
Облитерирующий бронхиолит
Легочный фиброз

Заболевания легких

Экзогенный аллергический
альвеолит
Саркоидоз
Фиброзирующий альвеолит
Асбестоз
Эозинофильная пневмония

Заболевания плевры

Эксудативный плеврит
Пневмоторакс

Деформация грудной клетки

Кифосколиоз

Слабость дыхательной мускулатуры

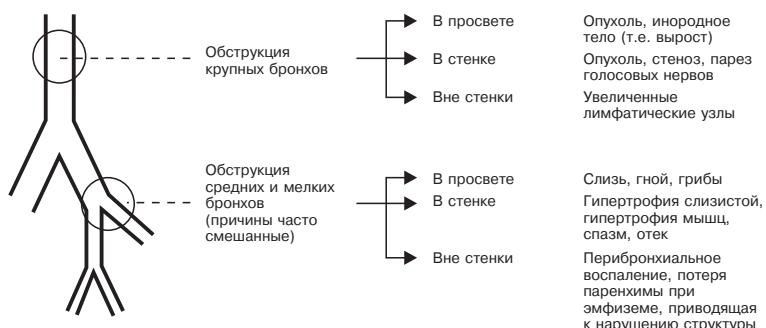
Поддиафрагмальные проблемы

Ожирение
Асцит

Рис. 5-4. Дифференциальный диагноз обструктивных заболеваний легких

**С ТИПИЧНЫМИ ЛЕГОЧНЫМИ СИМПТОМАМИ КАШЛЯ,
СВИСТАЩЕГО ИЛИ ЗАТРУДНЕННОГО ДЫХАНИЯ
И СУЖЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
(ОБСТРУКТИВНЫЙ ТИП СПИРОГРАММЫ, PEF).**

**ВСЕГДА РЕШАЙТЕ:
ОБСТРУКЦИЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ИЛИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ?**



Если обструкция генерализована, то следует дифференцировать.

Напечатано с разрешения Dr.Martyn R.Partridge.

Рис. 5-5. Диаграмма, показывающая взаимосвязь между хроническим бронхитом, обструкцией дыхательных путей, эмфиземой и астмой



Частичное перекрывание на диаграмме указывает на то, что иногда и на фоне лечения обструктивные изменения при астме могут носить постоянный характер; поэтому и показана "необратимая" обструкция при астме, т.е. незначительный прирост на бронходилататоры.

Стероиды следовало бы разместить слева или справа на диаграмме.

Напечатано с разрешения Dr.Martyn R.Partridge.

что в патогенезе хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей (легких), связанных с длительным курением, важную роль может играть воспалительный компонент, чувствительный к противовоспалительной терапии, стирая таким образом границы между астмой и другими формами воспалительных легочных заболеваний [27]. Если есть сомнение в диагнозе, назначают курс пероральных кортикоステроидов; увеличение PEF или FEV₁ на 15% и более в сочетании с улучшением симптомов и снижением потребности в бронходилататорах обычно подтверждает диагноз астмы как причины существующих хронических респираторных симптомов. Однако у пациентов с низким значением PEF и у лиц, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, может стать необходимым проведение продолжительного лечения пероральными кортикостеоидами в течение 4 недель. У таких больных присутствие астматического (обратимого) компонента служит более благоприятным прогностическим признаком [28].

Пожилые люди особенно подвержены эпизодам свистящих хрипов, одышки и кашля, вызываемых левожелудочковой недостаточностью (иногда ошибочно обозначаемой как сердечная астма) [25]. Усиление симптомов в связи с физической нагрузкой и вочные часы может привести к еще большей диагностической путанице. Тщательный сбор анамнеза, обследование, направленное на исключение диагноза ИБС и нарушений работы сердца, совместно с ЭКГ и рентгеновским исследованием грудной клетки обычно проясняют картину. Однако, если остается сомнение в диагнозе, полезно проведение курса лечения диуретиками.

В пожилом возрасте затруднена не только диагностика астмы, но и оценка степени ее тяжести, поскольку в этом возрасте по сравнению с молодыми людьми, а также вследствие адаптации к образу жизни снижается ощущение симптомов и их тяжести.

Профессиональная астма

Астма, приобретенная на рабочем месте, — это диагноз, который часто пропускают до тех пор, пока лечащий врач не поймет, что он возможен. Известно, что многие ингаляционные химические соединения вызывают астму, присутствуя в окружающей рабочей среде (см. главу о факторах риска и рис. 3-2). Они варьируют от высокоактивных низкомолекулярных соединений, таких как изоцианаты, до известных иммуногенов, таких как соли платины, или растительных комплексов и продуктов животного происхождения. Благодаря своему коварному началу, профессиональная астма часто неправильно диагностируется как хронический бронхит или некоторые формы хронических обструктивных заболеваний легких и таким образом или лечится неправильно, или не лечится вовсе. В идеале для постановки диагноза нужен четкий профессиональный анамнез, особенно связь с провоцирующими факторами, отсутствие симптомов до начала работы и подтвержденная связь между развитием симптомов на рабочем месте и их исчезновением после ухода с данного рабочего места. Успешно подтвердить диагноз профессиональной астмы можно при помощи изучения функции внешнего дыхания: специ-

фических провокационных тестов и последовательного измерения PEF на работе и вне рабочего места (одиночные измерения менее чувствительны, чем серии). Понимание того, что многие формы профессиональной астмы сохраняются и продолжают ухудшаться даже при отсутствии продолжающегося воздействия повреждающего агента, усиливает необходимость проведения ранней диагностики, прекращения дальнейшего контакта с провоцирующими факторами и фармакологического вмешательства.

Сезонная астма

У некоторых сенсибилизованных больных обострения астмы провоцируют сезонные увеличения специфических аэроаллергенов. Примером служит пыльца бересклета и сорняков. Сезонная астма обычно связана с аллергическим ринитом. Этот вид астмы может проявляться только периодически, при этом у пациента в период между сезонами симптомы могут полностью отсутствовать, или могут быть сезонные обострения у больных с астмой умеренного или тяжелого течения.

Кашлевой вариант астмы

Еще одна группа, у которых врач иногда не ставит диагноз астмы — это больные с кашлевым вариантом астмы, редко проявляющимся свистящими хрипами [29]. У этих больных кашель — основной, если не единственный, симптом. Больные часто кашляют в ночное время. Обследование в дневное время регистрирует норму. Для этих пациентов определение вариабельности показателей функции внешнего дыхания в сочетании с поиском эозинофилов в мокроте и диагностическими тестами для выявления гиперчувствительности является особенно важным. Внутри этой группы существует небольшая подгруппа пациентов, у которых есть кашель и эозинофилии в мокроте, но показатели функции внешнего дыхания, измеряемые с помощью спирометрии, часто находятся в норме. У некоторых из этих больных диагностике заболевания помогает назначение вочные часы бронходилататоров длительного действия. У больных с гипертензией, принимающих ингибиторы аngiotenzin-конвертирующего фермента, и лиц с гастроэзофагеальным рефлюксом, выделениями в носоглотке или хроническим синуситом может возникать кашель, имеющий сходство с кашлевым вариантом астмы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Астма является одной из наиболее частых причин возникновения респираторных симптомов, но это только одна болезнь среди множества легочных заболеваний (см. рис. 5-3). Важным шагом в подтверждении диагноза астмы служит обнаружение обратимой и вариабельной бронхобструкции, выполняемое предпочтительно с помощью спирометра.

Хотя у детей астма и острые респираторные инфекции вызывают свистящие хрипы вследствие широкого вовлечения в процесс воздушных путей, респираторные симптомы могут также проявляться за счет локализованной обструкции воздушных путей, которая

должна быть всегда подтверждена при дифференциальной диагностике (рис. 5-4). В развивающихся странах острая респираторная инфекция является одной из наиболее частых причин смерти у детей, обычно вследствие развития бактериальной пневмонии [30]. Это контрастирует с ситуацией в развитых странах, где большинство острых респираторных инфекций связаны с вирусами. Общим симптомом острой респираторной инфекции является появление хрипов, особенно при формах, вызываемых вирусом со средством к воздушным путям малого диаметра. Первый эпизод возникновения свистящих хрипов у новорожденных детей в возрасте до 6 месяцев вероятнее всего возникает вследствие бронхиолита. В возрасте около 18 месяцев причиной хрипов чаще всего служит астма, что требует соответствующего лечения. Эффект от противоастматической терапии показателен для постановки диагноза.

У взрослых взаимосвязь синдромов, вызывающих распространенную бронхиальную обструкцию, может быть наилучшим образом представлена диаграммой Венна (рис. 5-5). Астма — частое заболевание курильщиков (прошлых или настоящих) на фоне хронического бронхита и эмфиземы. Проведение курса кортикостероидной терапии определяет степень обратимости воспалительного процесса при хронических обструктивных заболеваниях легких.

КЛАССИФИКАЦИЯ АСТМЫ

Астму можно классифицировать на основе этиологии, тяжести течения и особенностей проявления бронхиальной обструкции.

Этиология

Исходя из механической и терапевтической точек зрения можно разделить факторы, вызывающие воспаление и связанные с ним бронхиальную обструкцию и гиперчувствительность, и факторы, которые провоцируют острую бронхобструкцию у гиперчувствительных лиц. Поскольку под термином "астма" часто понимают нарушение функции легких, вызываемое факторами риска, ведущими как к развитию астмы, так и к ее обострению, существует путаница в выборе лекарств, используемых при лечении данного заболевания. В прошлые годы из-за отсутствия понимания основополагающих процессов основной упор делали на более очевидные проявления астмы, а именно на острое воспаление, бронхоспазм и ограничение воздушного потока. Это привело к преимущественному использованию бронходилататоров для коррекции всех проявлений астмы. В настоящее время на основе современных знаний о том, что воспаление воздушных путей подразумевает как обострение, так и хроническое течение астмы, произошло смещение подходов к лечению болезни по направлению к использованию "стратегии избегания" и противовоспалительных лекарств как попытки сфокусироваться главным образом на основополагающих процессах заболевания в большей степени, нежели только на остром воспалении.

Много было сделано попыток классифицировать астму по этиологии, особенно с учетом сенсибилизирующих агентов окружающей среды. Такая классификация затруднена из-за наличия групп больных, у которых не удается найти внешнюю причину астмы. Наоборот, группа больных с астмой, вызываемой известными сенсибилизирующими крупномолекулярными соединениями (например, белки грызунов), включает в себя больных, чьи симптомы связаны с атопией. Однако в дополнении к IgE-механизму сенсибилизирующие профессиональные факторы могут вызвать астму через другие клеточные и иммунологические механизмы, которые не зависят от гиперчувствительности немедленного типа. Идентификация специфического фактора окружающей среды, вызывающего астму, у отдельных пациентов должна стать частью клинической оценки, поскольку она обуславливает использование "стратегии избегания" в лечении астмы. Ранее найденная связь между уровнем сывороточного IgE и проявлениями астмы во всех возрастных группах, включая пациентов, которые не являются атопиками, повышает вероятность того, что все формы этого заболевания связаны с воспалением слизистой, вызываемым факторами окружающей среды или другими антигенами [31].

Тяжесть заболевания

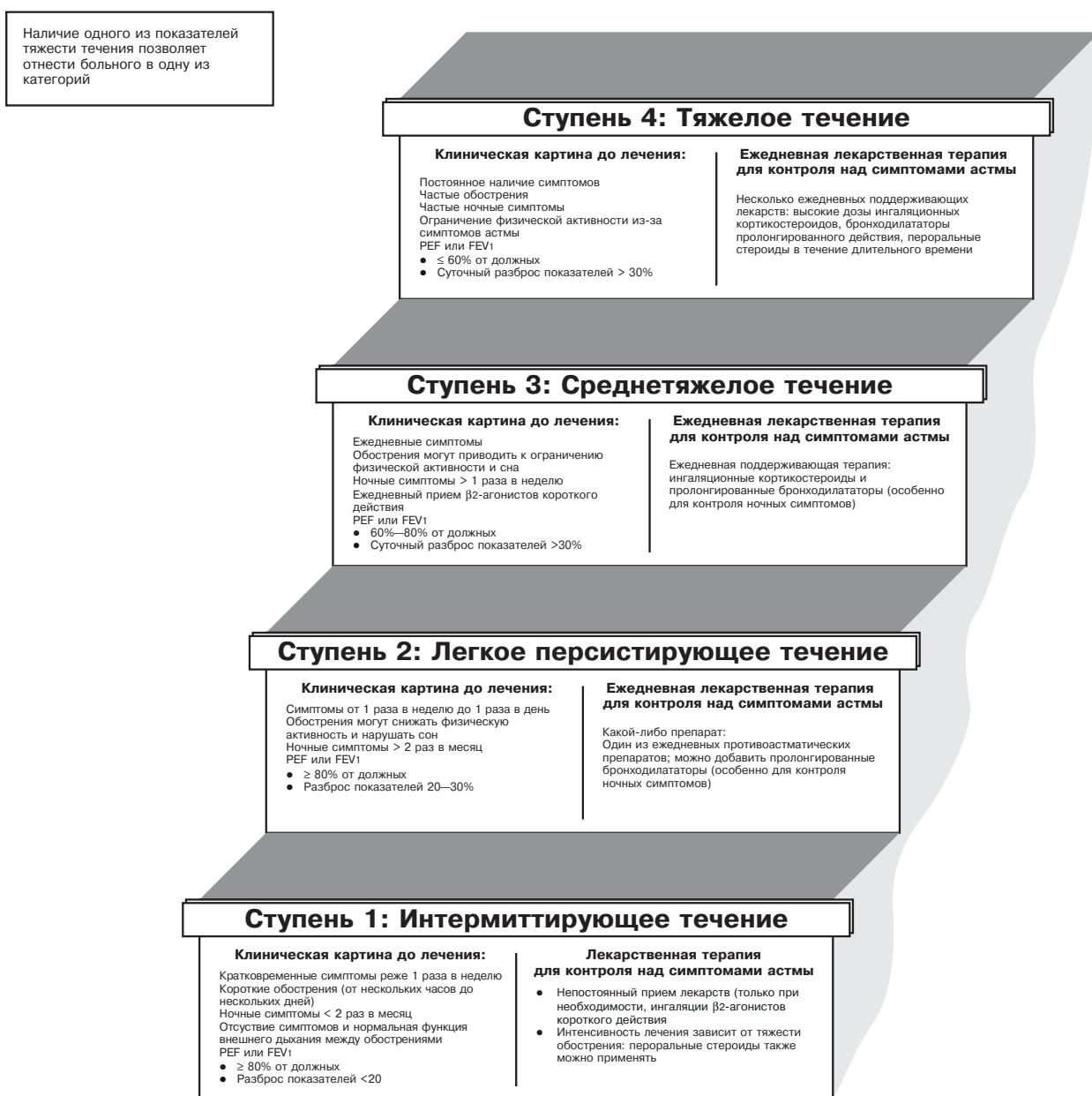
Ни один тест не позволит нам точно классифицировать степень тяжести заболевания. Однако комбинирование оценки симптомов и показателей функции внешнего дыхания дает характеристику болезни в зависимости от степени тяжести.

Классификация астмы, основанная на степени тяжести, наиболее важна, когда нужно принять решение о выборе терапии. За предшествующий год было показано, что оценка течения астмы, основанная на клинических проявлениях болезни, связана с показателями степени воспаления дыхательных путей [32]. Как уровень обструкции, так и степень ее обратимости позволяют подразделить астму по степени тяжести на интермиттирующую, легкую хронического течения, умеренную и тяжелую (см. рис. 5-6) [33]. Поскольку в терапии астмы применяют "ступенчатый" подход, при котором уровень терапии увеличивают по мере увеличения степени тяжести астмы, подразделение астмы по степени тяжести полезно.

Степень тяжести обострения астмы часто недооценивают пациенты, их родственники и лечащие врачи. Преимущественно это происходит из-за невозможности оценить состояние легких с помощью определения показателей функции внешнего дыхания. Если тяжелые обострения астмы не распознают и неправильно лечат, то это состояние может стать фатальным. Важно понимать, что у любого больного с астмой, даже легкого, но хронического течения, может возникнуть тяжелое обострение астмы. Были идентифицированы специфические факторы, повышающие риск смерти от астмы, которые включают в себя наличие в анамнезе тяжелых угрожающих жизни приступов, госпитализацию в течение предыдущего года, психосоциальные проблемы, случаи интубации в связи с астмой, недавнее уменьшение или отмена терапии кортикостероидами и несоблюдение режима рекоменду-

Рис.5-6. Классификация астмы по тяжести течения

Классификация астмы по тяжести течения



емой лекарственной терапии. Популяции с низким благосостоянием, плохим медицинским обслуживанием, живущие в центре города или же имеющие различные культурные особенности, находятся в группе особенно высокого риска [35]. Смерти обычно происходят из-за неправильной оценки тяжести обострения и откладывания соответствующей неотложной терапии, которая включает в себя раннее назначение противовоспалительных препаратов.

Временные периоды бронхиальной обструкции

Астму можно классифицировать в зависимости от продолжительности бронхиальной обструкции, мониторируемой с помощью измерения PEF [36]. Вероятно, такой вид классификации отражает различные патологические причины бронхобструкции и имеет терапевтический смысл. Интерmittирующая астма может быть определена как эпизодически возникающие респираторные симптомы и снижение PEF (в течение прошлого года), с нормальными значениями PEF и нормальной или близко к нормальной чувствительностью дыхательных путей между эпизодами в противоположность хронической астме, которая характеризуется дневными и ночными колебаниями PEF, частыми симптомами и гиперчувствительностью дыхательных путей. У некоторых больных с длительно текущей хронической астмой, с необратимым компонентом бронхобструкции не удается достичь нормальных показателей функции внешнего дыхания, несмотря на интенсивную терапию кортикоステроидами. Термин "хрупкая астма" иногда используют для описания пациентов с высокой чувствительностью воздушных путей и чрезмерной ежедневной вариабельностью обструкции. Такие пациенты в первую очередь принадлежат к группе риска возникновения внезапных, тяжелых и угрожающих жизни обострений.

СКРИНИНГ АСТМЫ

Проведение скрининга всей популяции по астме экономически не оправдано, однако скрининг выборочных групп реален, но не используется широко в практике. Особенно важной группой больных, в которой успешная диагностика приводит к раннему эффективному вмешательству и, возможно, улучшает прогноз, являются дети. Скрининговые измерения на большинстве промышленных предприятий имеют ограниченную ценность, но скрининг рабочей силы до воздействия или потенциального воздействия высокомолекулярных веществ животного или промышленного происхождения, представляющих собой профессиональные сенсибилизаторы, может оказаться полезным. Полезно проводить скрининг астмы в вооруженных силах, у лиц, работа которых связана с большими физическими нагрузками, и у желающих стать атлетами с тем, чтобы убедиться, что больной бронхиальной астмой получает адекватную терапию, позволяющую ему полностью справляться с нагрузкой. Школьные медицинские обследования и программы по иммунизации могут стать идеальными возможностями для выявления астмы и начального лечения. Хотя отдельные измерения FEV₁ или PEF могут ус-

пешно выявить умеренную или тяжелую астму, скрининг для выявления легкой астмы требует проведения анкетирования для оценки симптомов в течение 12-месячного периода, а также мониторинг PEF,provokационных тестов с физической нагрузкой или другими стимулами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Приоритеты будущих исследований, связанные с диагностикой астмы, включают в себя:

- Развитие методологии раннего выявления астмы (доклиническая астма), особенно у детей младшего возраста.
- Развитие и утверждение анкет с целью оценки симптомов болезни, которые необходимы для диагностики и наблюдения за течением астмы.
- Развитие неинвазивных тестов определения степени воспаления дыхательных путей для использования их в диагностике. Мониторинг степени активности заболевания и оценка лечения.
- Определение причины астмы неизвестной этиологии.
- Определение маркеров астмы детского возраста для идентификации больных, у которых течение астмы будет улучшаться.
- Изучение отдаленных последствий воспаления дыхательных путей в связи с появлением хронических обструктивных заболеваний легких.
- Развитие общедиагностических критериев для профессиональной астмы.
- Установление нормальных значений PEF с учетом всех этнических особенностей.
- Определение отдаленных последствий для здоровья популяции при неправильной диагностике астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burney PGJ. Current questions in the epidemiology of asthma, in Holgate ST, et al (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment*. London, Academic Press, 1993, pp 3—25.
2. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. Arch Dis Child 1989; 64: 1194—1199.
3. Abramson MJ, et al. Evaluation of a new asthma questionnaire. J Asthma 1991; 28: 129—139.
4. Burney PGJ, et al. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Int J Epidemiol 1989; 18: 165—173.

5. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality-of-life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1103—1111.
6. Lebowitz MJ. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 166—174.
7. Wright BM, McKerrow CB. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *Br Med J* 1959; 2: 1041—1047.
8. Banner AS, Shah RS, Addington WW. Rapid prediction of need for hospitalization in acute asthma. *JAMA* 1976; 235: 1337—1338.
9. Hetzel MR, Clark TJ, Branthwaite MA. Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. *Br Med J* 1977; 1: 808—811.
10. Nowak RM, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 64—69.
11. Gibson PG, et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 525—532.
12. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323—330.
13. Bernstein DI, Cohn JR. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 791—793.
14. Zhong NS, et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? *Chest* 1992; 102: 1104—1109.
15. Cockcroft DW, et al. Determinants of allergen-induced asthma: dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1053—1058.
16. Pin I, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25—29.
17. Warner JO, et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1065—1079.
18. 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.
19. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood — a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050—1053.
20. Martinez FD, et al. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illness during the first 3 years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991; 149: 312—316.
21. Holt PG, McMenamin C, Nelson D. Primary sensitization to inhalant allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; 1: 3—13.
22. Stick SM, et al. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1012—1015.
23. Sly PD, et al. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *Br Med J* 1994; 308: 572—574.
24. Eggleston PA. Exercise-induced asthma, in Tinkelman DG, Nasipitz CK (eds), *Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1992, pp 429—446.
25. Dow L, Coggon D, Holgate ST. Respiratory symptoms as predictors of airways lability in an elderly population. *Respir Med* 1992; 86: 27—32.
26. Dow L, et al. The interaction between immunoglobulin E and smoking in airflow obstruction in the elderly. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 402—407.
27. Eliasson O, et al. Corticosteroids in COPD: a clinical trial and reassessment of the literature. *Chest* 1986; 89: 484—490.
28. Harding SM, Freedman S. A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction: features determining response. *Thorax* 1978; 33: 214—218.
29. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981; 67: 6—12.
30. World Health Organization (WHO). *Acute Respiratory Infections in Children: Case Management in Small Hospitals in Developing Countries. A Manual for Doctors and Other Senior Health Workers*. Geneva, World Health Organization, 1993.
31. 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.
32. Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033—1039.
33. British Thoracic Society, et al. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48 (2 suppl): S1—S24.
34. Strunk RC. Identification of the fatality-prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 477—485.
35. Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality: identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990; 264: 1683—1687.
36. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73—86.