

Patogeneza astmy i alergii

MAREK NIEDOSZYTKO

Klinika Alergologii Katedry Pneumonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Astma należy do głównych chorób przewlekłych dzieci i młodych dorosłych. Poznanie czynników wpływających na jej rozwój we wczesnym dzieciństwie (jak zakażenia wirusowe, bakteryjne, alergię) może pomóc zaplanować strategię prewencji rozwoju choroby. Badania Jacksona i wsp. opisują interakcje alergii i infekcji z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi wpływając na układ immunologiczny i drogi oddechowe wpływając na rozwój astmy [1]. W ostatnim roku opinia publiczna w Polsce jest zaalarmowana negatywnym wpływem zanieczyszczenia powietrza na stan zdrowia nas wszystkich. Praca Ieradiakonou oceniła wpływ zanieczyszczenia CA, NO₂, SO₂, O₃ w ciągu 4 lat w grupie 1000 dzieci [2]. Wykazano pogorszenie funkcji płuc u dzieci w okresach zwiększonego stężenia badanych gazów. Dodatkowo krótkoterminowy efekt był bardziej nasilony u dzieci leczonych sterydami wziewnymi. Kolejnym badaniem elementem była różnorodność składu mikrobiomu przewodu pokarmowego, która uznawana jest za jeden z czynników rozwoju odporności nieswoistej [3]. Badany jest również wpływ mikrobiomu środowiskowego, który, w środowiskach o zróżnicowanym składzie jak gospodarstwa rolne, może wpływać protekcyjnie na rozwój alergii i astmy.

Wraz z rozwojem farmakoterapii astmy konieczne jest dokładne fenotypowanie chorych w celu dobrania skutecznego leczenia [4]. Obecnie prowadzone są intensywne badania głównie nad biomarkerami zapalenia T2 zależnego, T1 zależnego, T1/T_H 17 zależnego, które mogą w przyszłości być podstawą do stworzenia użytecznych biomarkerów fenotypów astmy.

Piśmiennictwo:

1. Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 659-65.
2. Ierodiakonou D, Zanobett A, Coull BA, et al. Ambient air pollution, lung function and airway responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 390-9.
3. von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 680-9.
4. Berry A, Busse WW. Biomarkers in asthmatic patients. Has their time come to direct treatment? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1317-24.

Astma u dzieci

IWONA STELMACH^{1,2}

¹ Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, III Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Ośrodek Pediatryczny im. J. Korczaka

Astma oskrzelowa jest chorobą zapalną układu oddechowego. Pomimo, że jest to najczęstsza przewlekła choroba wieku dziecięcego, jej rozpoznanie i leczenie, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, nadal stanowi wyzwanie dla pediatrów. W ostatnich latach liczne gremia naukowe pracowały nad usystematyzowaniem wiedzy na temat choroby, metod diagnostycznych oraz wytycznych leczenia w populacji pediatrycznej.

W niniejszej pracy przedstawiono najnowsze zasady rozpoznawania, diagnostyki oraz leczenia astmy u dzieci w oparciu o raport GINA 2014-2017r. W szczególności zwrócono uwagę na problemy diagnostyki oraz leczenia dzieci w grupie do 5. r.ż., u których zarówno rozpoznanie jak i ocena stopnia kontroli opierają się o ocenę stanu klinicznego dziecka oraz wywiad od rodziców. U starszych dzieci rozpoznanie astmy nadal polega na dokładnie zebranym wywiadzie, badaniu przedmiotowym oraz wykazaniu zmiennej obturacji oskrzeli w badaniach czynnościowych (spirometria lub pomiar szczytowego przepływu wydechowego - PEF).

Zwrócono uwagę na zapis GINA odnośnie uznania próby rozkurczowej za dodatnią, jeżeli FEV1 wzrasta powyżej 12% wartości należącej, w odróżnieniu od dorosłych, u których nadal konieczne jest spełnienie dodatkowego kryterium wzrostu FEV1 powyżej 200 ml. Przedstawiono i przedyskutowano zasady leczenia i postępowania w zaostrzeniach u dzieci z uwzględnieniem grup wiekowych (<5. r.ż., 9-11 lat i >12. r.ż.). Podkreślono różnice w zaleceniach GINA w doborze leków kontrolujących astmę oraz ich dawek.

Zwrócono uwagę na mniejsze restrykcje do kwalifikacji i prowadzenia immunoterapii swoistej, która nadal pozostaje jedynym leczeniem przyczynowym astmy, jak również na jej znaczenie w przeciwdziałaniu marszu alergicznego.

Podsumowano również możliwości leczenia biologicznego, wskazania, przeciwwskazania oraz skutki uboczne preparatów. W wykładzie przedstawiono najnowsze dane dotyczące leczenia i diagnostyki powysiłkowego skurczu oskrzeli u dzieci w oparciu o wyniki badań własnych.

Wytrwałość terapeutyczna u pacjentów z astmą – czy wybór inhalatora ma znaczenie?

GRAŻYNA BOCHENEK

Klinika Pulmonologii II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. A. Szczeklika UJ CM

Pomimo dostępności do nowoczesnych terapii, wyniki leczenia astmy są niezadawalające, co wyraża się złą kontrolą choroby. Spośród wielu przyczyn tego zjawiska, jedną z ważniejszych jest brak przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*), zwane też systematycznością w stosowaniu leczenia (ang. *adherence*) przez pacjenta oznacza spójność i dokładność przestrzegania przez niego zaleceń terapeutycznych, co na ogół odnosi się do schematu farmakoterapii. Natomiast wytrwałość terapeutyczna (ang. *treatment persistence*) oznacza nieprzerwane stosowanie zaleconego schematu farmakoterapeutycznego.

Jak wykazują wyniki badań, prawie 50% przepisywanych leków na astmę nie jest stosowanych zgodnie z zaleceniami, ponieważ pacjenci nie realizują recepty, stosują leki niekonsekwentnie i nieregularnie, a także zaprzestają leczenia przed uzyskaniem wymiernych korzyści. Różne badania wykazały, że po roku od rozpoczęcia leczenia tylko 1-20% chorych na astmę kontynuowało leczenie, co wskazuje na bardzo niską wytrwałość terapeutyczną. Taka sytuacja jest wynikiem świadomej decyzji pacjenta (około 15% chorych), ale częściej jest niezależna od jego woli (20-50% chorych) i może wynikać z zaburzeń poznawczych, upośledzenia natury fizycznej (np. słaby wzrok, chwytność dłoni), złożonych schematów leczenia i błędnego ich zrozumienia, a także błędów w technice inhalacji. Okazuje się, że takie błędy, w zależności od typu inhalatora, popęlnia nawet do 80% pacjentów. Mogą one być niezależne od inhalatora i wynikać z samego sposobu przyjmowania leku przez pacjenta, jak również zależne od inhalatora i wynikać z konstrukcji i mechanizmów działania poszczególnych typów inhalatorów. Co gorsze, na przestrzeni ostatnich 40 lat nie zaobserwowano istotnej poprawy w tej kwestii.

Nic więc dziwnego, że trwają intensywne prace nad konstrukcją coraz bardziej doskonałych, przyjaznych pacjentom inhalatorów, które zapewniłyby zarówno systematyczne, jak i ciągłe przyjmowanie leków wziewnych. Taki „idealny inhalator” powinien mieć prostą konstrukcję, cechować się minimalną liczbą czynności przy jego używaniu, niskimi przepływami wdechowymi, co zapewni łatwą, intuicyjną jego obsługę. Ponadto, powinien posiadać licznik dawek i być dostosowanym do pacjentów z określonymi upośledzeniami.

Przewlekły kaszel

ANNA BRĘBOROWICZ

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kaszel jest jednym z najczęściej występujących objawów u dzieci i jest jedną z najczęstszych przyczyn zgłoszeń do lekarza. Występuje głównie z przyczyn oddechowych, chociaż z uwagi na rozmieszczenie receptorów kaszlu może być także spowodowany chorobami innych narządów.

W zależności od czasu trwania wyróżnia się kaszel ostry, podostry i przewlekły lub ostry i przewlekły. W Stanach Zjednoczonych i Australii/Nowej Zelandii kaszel definiuje się jako przewlekły gdy trwa ponad 4 tygodnie, w Anglii – gdy trwa ponad 8 tygodni. Czas trwania kaszlu, jego charakter i objawy towarzyszące determinują kierunek i zakres badań diagnostycznych. Badaniem o podstawowym znaczeniu jest RTG klatki piersiowej.

W chorobach alergicznych kaszel może być spowodowany zapaleniem i nadreaktywnością dróg oddechowych, ale także chorobami współistniejącymi infekcyjnymi i nieinfekcyjnymi. Szczegółowa diagnostyka różnicowa jest konieczna zwłaszcza wtedy, gdy kaszel jest jedynym objawem choroby, gdy ewentualne zmiany osłuchowe nie są typowe dla choroby obturacyjnej i gdy nie ustępuje po próbie leczenia. Kaszel może wyprzedzać pojawienie się innych objawów astmy takich jak świszczący oddech i duszność. W poszukiwaniu przyczyn kaszlu przewlekłego uwzględnić należy wiek dziecka, objawy towarzyszące, czynniki środowiskowe, czynniki psychogenne, obciążenie rodzinne i osobnicze. W populacji dziecięcej w szczególności należy uwzględnić udział wad wrodzonych, dyskinezy rzęsek oraz infekcji, w tym przedłużającego się bakteryjnego zapalenia oskrzeli (ang. *Protracted Bacterial Bronchitis*). Zakres badań potencjalnie przydatnych w diagnostyce przewlekłego kaszlu jest szeroki i obejmuje badania czynnościowe, obrazowe, endoskopowe, immunologiczne, mikrobiologiczne, elektrofizjologiczne.

Leczenie przewlekłego kaszlu zależy od przyczyny, czasem musi być wielokierunkowe. Leczenie objawowe tj. stosowanie leków przeciwkaszlowych, wykrztuśnych, przeciwhistaminowych nie jest zalecane.

Choroba refluksowa a choroby układu oddechowego

EWA TOPOROWSKA-KOWALSKA

Klinika Alergologii, Gastroenterologii i Żywności Dzieci, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Choroba refluksowa (GERD) to stan, w którym refluks zawartości żołądka (GER) jest przyczyną kłopotliwych objawów i/lub powikłań. Stany chorobowe, związane etiologicznie z GER zostały podzielone w obowiązujących aktualnie zaleceniach dla dorosłych (Klasyfikacja Montrealska) oraz pediatrycznych (wytyczne NASPGHAN i Światowy Konsensus) na zespoły przełykowe i pozaprzełykowe.

Pozaprzełykowe postacie choroby refluksowej obejmujące różne schorzenia układu oddechowego oraz laryngologiczne są obecnie przedmiotem licznych badań, a rozpoznawanie i leczenie tzw. refluksu gardłowego (zwłaszcza długotrwałe stosowanie inhibitorów pompy protonowej i/lub H2 blokerów) jest w praktyce klinicznej bardzo powszechne i często kontrowersyjne. Choć idea klasyfikacji GERD u dorosłych i w populacji pediatrycznej jest zbliżona, należy podkreślić że dotychczas u dzieci potwierdzone zostały związki przyczynowo-skutkowe między GER a dwiema manifestacjami pozaprzełykowymi – zespołem Sandifera i ubytkiem szkliwa zębów. Zespoły oskrzelowo-płucne, tchawiczo-oskrzelowe, uszno-gardłowe oraz zaburzenia występujące u niemowląt (bezdech patologiczny, bradykardia, ALTE) traktowane są natomiast jako patologie o możliwym, jednak nie w pełni udokumentowanym związku z refluksiem żołądkowo-przełykowym. Wykazanie, że GER jest w tych sytuacjach klinicznych czynnikiem rzeczywiście wywołującym lub zaostrzającym objawy/powikłania wymaga po pierwsze dobrej diagnostyki różnicowej, a po drugie zastosowania metod badawczych umożliwiających powiązanie obecności treści refluksowej w drogach oddechowych z określoną patologią układu oddechowego.

Coraz szerzej dostępna pH-impedancja śródprzełykowa jest uznawana obecnie za złoty standard diagnozowania GER u dzieci (NASPGHAN/ESPGHAN 2009 r.). Metoda ta umożliwia rejestrowanie za pomocą pojedynczej sondy kierunku i wysokości przesuwania się treści wewnątrzprzełykowej (płynnej, gazowej, mieszanej) z jednoczesnym pomiarem jej pH, a także powiązanie czasowego związku raportowanych objawów z faktyczną obecnością refluksu (współczynnik SAP ang. *symptom association probability* określający prawdopodobieństwo, że związek objawu z GER nie jest przypadkowy). Opublikowane ostatnio badania prowadzone z zastosowaniem pH-impedancji u dzieci z różnymi manifestacjami pozaprzełykowymi GERD dostarczają dowodów, że za objawy ze strony układu oddechowego odpowiedzialny może być refluks słabo kwaśny i mieszany płynno-gazowy. Jednocześnie pojawiły się prace podważające przydatność diagnostyczną tzw. pH-metrii gardłowej. Zgodnie z nadal obowiązującym konsensem dotyczącym GERD u dzieci z 2009 r. żaden pojedynczy test nie jest wystarczający do udowodnienia/wykluczenia pozaprzełykowej manifestacji GERD u dzieci.

Wpływ zanieczyszczenia środowiska na występowanie chorób alergicznych

EWA CZARNOBILSKA

Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

Alergia stanowi obecnie problem zdrowia publicznego o zasięgu pandemicznym, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych. W samej Europie objawy alergii występują u 30% mieszkańców. Według badań ECAP 2006-2008 (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) alergia występuje już u 40% Polaków. Uważa się, że to raczej różne czynniki środowiskowe, a nie genetyczne, odgrywają rolę w zwiększeniu częstości występowania chorób alergicznych we współczesnej populacji. Wśród takich czynników wymienia się zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego, które następuje wskutek wprowadzenia do niego substancji stałych, ciekłych, gazowych lub energii falowej w ilościach lub natężeniu szkodliwym dla środowiska.

Głównymi źródłami zanieczyszczeń jest niska emisja, spaliny samochodowe i fabryki, a w ich skład wchodzi gazy: O₃, SO₂, CO, NO₂, pół lotne związki organiczne (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, dioksyny, benzen, aldehydy) oraz cząstki stałe: pył zawieszony: PM₁₀, PM_{2,5}, PM <0,1 μm. Uważa się, że rola zanieczyszczeń powietrza w wywoływaniu chorób alergicznych polega zarówno na efekcie adiuwantowym na etapie wywoływania uczulenia, jak i na prowokacji alergenu prowadzącej do rozwoju choroby alergicznej. W połączeniu z czynnikami zanieczyszczającymi powietrze alergeny mają większy potencjał uczulający. Czynniki te nasilają alergiczne zapalenie w drogach oddechowych głównie poprzez aktywację limfocytów Th17 do uwalniania IL-17a. Wiele z nich powoduje stres oksydacyjny w komórkach i tkankach. Ekspozycja na zanieczyszczenia powoduje zaostrzenie astmy i przyczynia się do rozwoju i nasilenia stopnia ciężkości astmy, wyprysku alergicznego oraz alergicznego nieżytu nosa i spojówek.

W latach 2007-2009, a następnie 2013-2015 w Krakowie przeprowadzono badanie ankietowe, którym objęto dzieci w wieku 7-8 lat i młodzież w wieku 16-17 lat. Łączna liczba respondentów wyniosła 75 000. W latach 2007-2009 u niemal 30% dzieci i 25% młodzieży wykazano alergiczny nieżyt nosa, a astmę odpowiednio u 12% i prawie 9% badanych. Wypryskiem alergicznym dotknięte było jedno na czworo badanych dzieci i jeden na ośmiu nastolatków, przy czym co drugi uczeń z nawracającym lub przewlekłym wypryskiem był uczulony na przynajmniej jedną substancję chemiczną. Wyniki konfrontowano z dostępnymi danymi ogólnopolskimi pozyskanymi w badaniu ECAP. Występowanie najczęściej rozpoznawanych chorób alergicznych (alergicznego nieżytu nosa i astmy) u uczniów krakowskich szkół było częstsze w obu grupach wiekowych. W badaniu analizującym zależność częstości występowania chorób alergicznych i alergiczne-

go nieżyty nosa u respondentów mieszkających w odległości poniżej 200 m od głównych traktów komunikacyjnych w porównaniu z mieszkającymi w odległości 200-500 m i ponad 500 m, zależność ta była istotnie większa w młodszej grupie wiekowej.

Uzyskane dane wskazują, że w dużej aglomeracji miejskiej, jaką jest Kraków, ryzyko rozwoju chorób alergicznych jest większe niż w ogólnej populacji w tych przedziałach wiekowych. Jednym z możliwych czynników tłumaczących to zjawisko jest dorastanie w warunkach nasilonego zanieczyszczenia powietrza.

Zanieczyszczenie powietrza a choroby obturacyjne

PIOTR DĄBROWIECKI¹, ARTUR JERZY BADYDA²,
ANDRZEJ CHCIAŁOWSKI¹

¹ Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

² Wydział Instalacji Budowlanych, Hydrotechniki
i Inżynierii Środowiska, Zakład Informatyki
i Badań Jakości Środowiska, Politechnika
Warszawska w Warszawie

Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego są obecnie głównymi przyczynami zagrożeń środowiska i wpływają niekorzystnie na zdrowie człowieka. Prawdopodobnie mogą stymulować rozwój chorób układu oddechowego (alergia, astma, POChP) sercowo-naczyniowego (udary, zawały mięśnia sercowego) [1-3].

Najistotniejszą (z punktu widzenia wpływu na układ oddechowy) szkodliwą substancją obecną w powietrzu jest pył zawieszony. W zależności od rozmiarów, cząstki pyłu zawieszzonego mogą docierać do różnych części układu oddechowego. Większe cząstki zanieczyszczeń zatrzymywane są w obrębie górnych dróg oddechowych. Znacznie bardziej niebezpieczne ze zdrowotnego punktu widzenia są cząstki o średnicach rzędu 2-3 μm i mniejsze, które mogą deponować się w pęcherzykach płucnych. Najmniejsze zaś cząstki pyłu (poniżej 0,1 μm , ang. *ultrafine particles*) mogą przedostawać się do krwiobiegu [1-3]. Trwające 8 lat badanie wpływu długoterminowej ekspozycji na pył zawieszony, prowadzone w Holandii na grupie ok. 5 tys. osób w wieku 55-69 lat pokazało, że ryzyko względne zgonu z powodu układu oddechowego było wyższe, kiedy osoby badane były narażone na zanieczyszczenia pochodzące z transportu drogowego (mieszkający poniżej 100m od autostrady, poniżej 50 m od głównych dróg) [4].

Związek ekspozycji krótkoterminowej na zanieczyszczenia powietrza analizuje badanie APHEA-2, obejmujące 43 mln. osób z 29 miast europejskich (w tym kilku miast polskich). Wykazało ono między innymi, że każde zwiększenie średniego dobowego stężenia PM10 o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zwiększa ryzyko zgonu w tym samym lub następnym dniu o 0,6% (0,4%-0,8%).

Obecnie dysponujemy już mocnymi dowodami na to, że narażenie na zanieczyszczenia powietrza takie jak pył zawieszony, dwutlenek azotu i ozon wiąże się z większym prawdopodobieństwem nasilenia objawów astmy, a także z większą ilością przyjmowanych leków oraz większą liczbą pobytów w szpitalach [5-7]. W meta-analizie 36 badań panelowych prowadzonych w 51 populacjach dzieci otrzymano 2,8-procentowy (95% CI = 0,6%, 5,1%) wzrost częstości ataków astmy przy wzroście stężenia PM10 o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w swoich rekomendacjach podaje dla zaostrzeń astmy współczynnik ryzyka RR = 1,028 (1,006-1,051) na 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM10 (dla średniej dobowej).

W ramach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych badań NHANES III, po przebadaniu ok. 10 tys. osób dorosłych w wieku 30-75 lat dowiedziono, że 19,2% rozpoznanych przypadków POChP miało związek z narażeniem na zanieczyszczenia powietrza w miejscu pracy. Natomiast wśród osób, które nigdy nie paliły tytoniu, narażeniu zawodowemu przypisano 31,1% przypadków POChP [8].

W przypadku pacjentów z już istniejącą POChP, dysponujemy obecnie przekonującymi dowodami na istnienie związku pomiędzy krótkotrwałym (np. kilkudniowym) wzrostem poziomów zanieczyszczeń powietrza, a zaostrzeniami, zwiększoną chorobowością, a nawet umieralnością związaną z tą chorobą [5,9,10]. Dowiedziono, że wzrost stężenia PM_{2.5} o 10 µg/m³ zwiększa liczbę przyjęć szpitalnych z powodu zaostrzeń POChP o 0.9%. Efekt ten był ponad trzykrotnie silniejszy w przypadku osób po 75. roku życia (wzrost o 1,47%).

Jednak w stosunkowo niewielu pracach wykazano związek między zanieczyszczeniami powietrza a obiektywnie zdiagnozowaną POChP [10]. W szczególności, do takich badań należy badanie prowadzone na kohorcie 5 tys. kobiet z zagłębia Ruhry [11]. W pracy tej pokazano, że wzrost długoterminowego (średnia 5-letnia) narażenia na PM₁₀ o 7 µg/m³ był związany nie tylko ze współczynnikiem ryzyka występowania POChP równym 1,33, ale także z 5-procentową redukcją natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV₁) i 3,7-procentową redukcją natężonej pojemności życiowej (FVC). Okazało się też, że występowanie POChP u osób mieszkających poniżej 100 m od ruchliwej ulicy było 1.79 razy bardziej prawdopodobne niż w przypadku osób mieszkających w większej odległości. Warto podkreślić, że nawet stosunkowo niewielkie zmiany parametrów takich jak FEV₁ czy FVC w przypadku konkretnych osób przekładają się na znaczący z punktu widzenia zdrowia całej populacji efekt zdrowotny [12].

Podsumowując, zanieczyszczenia powietrza mogą wywoływać choroby obturacyjne jak i zaostrzać ich objawy.

Piśmiennictwo:

1. Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, et al. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1665-8.
2. Vallero D. *Fundamentals of Air Pollution* (Fourth Edition).
3. Künzli N, Perez L, Rapp R. *Air Quality and Health*. Lausanne, ERS, 2010.
4. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1203-9.
5. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1059-71.
6. Ding L, Zhu D, Peng D. Meta-analysis of the relationship between particulate matter (PM₁₀ and PM_{2.5}) and asthma hospital admissions in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2015; 53: 129-35.
7. Tétreault, Louis-Francois, et al. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. *Environ Health Perspect* (2016).
8. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 738-46.
9. Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 455-61.
10. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17: 395-401.
11. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005; 6: 152.
12. Kunzli N, Ackermann-Lieblich U, Brandli O, et al. Clinically small effects of air pollution on FVC have a large public health impact. Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) – team. *Eur Respir J* 2000; 15: 131-6.