

### Содержание главы

8.1 Влияние курения на способность дыхательных путей к самоочищению	69
8.2 Курение и потеря функции легких ...	69
8.3 Курение и патология легких .....	70
8.4 Курение и хроническая обструктивная болезнь легких .....	70
8.4.1 Что такое ХОБЛ .....	70
8.4.2 Какие механизмы участвуют в развитии ХОБЛ .....	71
8.4.3 Что говорят о связи между курением и ХОБЛ эпидемиологические исследования .....	72
8.5 Курение и астма .....	73
8.6 Интерстициальные заболевания легких .....	75
8.6.1 Десквамативная интерстициальная пневмония и респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких .....	75
8.6.2 Гистиоцитоз Х .....	76
8.6.3 Идиопатический легочный фиброз .....	76
8.7 Пневмония .....	76
8.8 Болезнь легионеров .....	76
8.9 Туберкулез и курение .....	77
8.10 Курение и состояние верхних дыхательных путей .....	78
8.10.1 Курение и храп .....	78
Литература к главе 8 .....	78

### 8.1 Влияние курения на способность дыхательных путей к самоочищению

Поскольку в легкие попадает воздух, который может быть загрязнен взвешенными частицами, вредными газами, микроорганизмами и так далее, то в процессе эволюции органы дыхания приобрели развитую систему самоочищения. Эта система должна не допускать попадания вредных веществ в самые мелкие бронхи и альвеолы – дыхательные мешочки, в которых происходит главная функция легких – газообмен.

Во-первых, в зависимости от просвета дыхательных путей, взвешенные в воздухе частицы различных размеров могут попадать лишь в те отделы дыхательных путей, где

просвет бронхов превышает размер этих частиц. Таким образом, большинство частиц в принципе не может достичь альвеол. Во-вторых, образуемая секреторным аппаратом бронхов слизь покрывает все бронхи изнутри, и попадающие частицы фиксируются на этой слизи и не проникают в более глубокие отделы легких. Кроме того, бронхи изнутри выстланы так называемым мерцательным эпителием. Каждая клетка этого эпителия имеет ресничку, ритмично и согласованно с другими ресничками совершающую мерцательные, или толкательные, движения, заставляющие слой слизи, покрывающий бронхи изнутри, продвигаться к гортани, глотке и ротовой полости. Далее в ротовой полости поднимаясь из дыхательных путей слизь либо незаметно для самого человека проглатывается, либо выплевывается, если ее объемы оказываются большими.

#### Курение затрудняет самоочищение дыхательных путей

Химические вещества табачного дыма, в особенности синильная кислота, акролеин, аммиак, двуокись азота и формальдегид, оказывают прямое пагубное воздействие на реснички. Повреждение этой системы может привести к скоплению слизи и токсичных веществ в легких, увеличивая, таким образом, вероятность развития заболеваний легких и токсического воздействия на организм в целом.

Очищение дыхательных путей от компонентов табачного дыма также затрудняется тем, что концентрации загрязняющих веществ в виде самых мелких частичек (менее 2,5 мкм), особенно велики.<sup>1</sup> Именно они наиболее опасны для здоровья, поскольку могут проникать в альвеолы легких.

Кроме перечисленных весьма тонких механизмов защиты дыхательных путей от попадания инородных частиц дыхательные пути защищаются от аспирации, то есть вдыхания жидкостей или твердых предметов с помощью специальных рефлексов. Например, когда раздражаются стенки глотки, голосовая щель, находящаяся ниже в гортани, смыкается, чтобы попавшие в глотку предметы не могли оказаться в дыхательных путях. Оказалось, что как хроническое курение, так и вдыхание табачного дыма у тех, кто не курит, повышает порог этого рефлекса.<sup>2</sup> Это означает, что у курильщиков инородные предметы могут с большей вероятностью попасть в дыхательные пути.

### 8.2 Курение и потеря функции легких

Курение причиняет вред механизмам фильтрации вдыхаемого воздуха в легких. Для осуществления воздухообмена в легких необходимо поступление воздуха в альвеоларные мешочки через бронхиальное дерево.

Функциональные показатели состояния легких отражают следующее:

- 1) какой объем воздуха может вдохнуться и выдохнуться из легких,
- 2) как быстро это может происходить,
- 3) насколько легкие податливы для изменения объема при поступлении в них воздуха или при выдыхании воздуха,
- 4) насколько проницаемы для газов мембраны, через которые кровь обменивается с воздухом кислородом и углекислым газом.

Функция легких оценивается с помощью простого метода – спирометрии.

Среди разных спирометрических показателей наибольшей прогностической ценностью для оценки ухудшения функции у курящих обладают показатели, которые характеризуют скорость выдоха, а именно объем форсированного выдоха за первую секунду. В исследовании, в котором анализировались спирометрические данные лондонских служащих, этот показатель позволил различить тех, кто в течение последующего 20-летнего периода умер от заболеваний легких, вызванных курением, и людей того же возраста и интенсивности курения, которые прожили дольше.<sup>3</sup>

#### Курение негативно сказывается на функциях легких

Даже если изменения не достигают клинической выраженности, то есть если нет симптомов, таких как кашель, одышка и т.д., функциональное состояние легких (и других систем органов) у курильщиков оказывается хуже, чем у некурящих.

У курящих ниже показатели форсированной жизненной емкости легких и форсированного объема выдоха за первую секунду (в % от общего объема), и показатели форсированной жизненной емкости легких значительно быстрее ухудшаются с возрастом, чем у некурящих. Прекращение же курения позволяет приблизить этот показатель к значениям, наблюдаемым у тех, кто никогда не курил.<sup>4</sup>

Норвежские авторы изучали связь между курением и уменьшением физической работоспособности и ухудшением функции легких за длительный период времени у здоровых людей среднего возраста. Из 2341 здорового человека в возрасте 40–59 лет, согласившегося участвовать в исследовании, через 7,2 года 1393 были по-прежнему здоровы и подходили для данного исследования. Среди них были 791 некурящий, 347 заядлых курильщиков, 199 человек курили на момент начала исследования, а затем бросили, и 56 человек, изначально не куривших, но начавших курить в течение исследования. У обследованных измеряли объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и физическую работоспособность. Исходные уровни и функций легких, и физической работоспособности были значительно лучше у некурящих, чем у курильщиков. За 7-летний период ухудшение как функции легких, так и физической работоспособности было

значительно менее выраженным в группе некурящих. Изменения показателей у 199 человек, которые бросили курить, были сравнимы с таковыми у некурящих, а результаты обследования тех, кто начал курить, – с таковыми у постоянных курильщиков. В данном исследовании влияние курения на функцию легких и физическую работоспособность было изучено только у оставшихся здоровыми людей, и не учитывались клинически выраженные случаи ухудшения состояния здоровья. Уменьшение физической работоспособности и ухудшение функции легких были значительно более выраженными у курящих, чем у некурящих здоровых людей среднего возраста. Этот факт нельзя объяснить разницей в возрасте или физической активности.<sup>5</sup>

## **8.3 Курение и патология легких**

Кроме онкологических заболеваний легких, рассмотренных в главе 9, с курением также связаны следующие заболевания (в порядке уменьшения силы связи между причиной и следствием):<sup>6</sup>

- эмфизема;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- гистиоцитоз X;
- криптогенный фиброзирующий альвеолит;
- эозинофильная пневмония.

Кроме того, курение влияет на риск возникновения и тяжесть течения значительного числа заболеваний легких от обычной простуды до пневмоторакса, легочного кровотечения, и различных интерстициальных заболеваний легких. Если в отношении большинства заболеваний легких курение имеет негативное влияние, то саркоидоз меньше распространен среди курящих.<sup>7</sup>

## **8.4 Курение и хроническая обструктивная болезнь легких**

### **8.4.1 Что такое ХОБЛ**

В процессе длительного курения развиваются характерные изменения, которые в разных странах и в разное время обозначались разными терминами: это и хронический бронхит, и эмфизема, и обструктивные, то есть как бы «закупоривающие», затрудняющие проход воздуха, заболевания. Что же это такое?

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это обобщающий термин, обозначающий совокупность заболеваний, проявляющихся устойчивой избыточной (в большей степени, чем обусловлено процессом

старения организма) потерей функции легких. ХОБЛ развиваются в виде нескольких отдельных, но часто взаимосвязанных процессов формирования болезни, а именно:

- Хроническое избыточное выделение слизи, приводящее к хроническому кашлю. Это может быть связано с начальной стадией инфекции дыхательных путей (хронический бронхит).
- Утолщение стенок и сужение просвета дыхательных путей, приводящие к затруднению дыхания.
- Повреждение мелких дыхательных путей внутри легких, в результате чего воздух, попавший в альвеолы, не может их покинуть, что в конечном итоге приводит к разрушению эластичных волокон альвеолярных мешочков, альвеолы фактически раздуваются и разрываются, формируется эмфизема. Грудная клетка становится большой, раздутой, неэластичной. Снижается способность легких к сокращению и расширению, а также уменьшается количество легочной ткани, через которую кислород может поступать в организм.
- Некоторые авторы считают, что не менее важным компонентом данного комплекса является астма.<sup>8</sup>

Хотя процесс первоначально фокусируется в районе эпителия мелких бронхов, его барьерная и очистительная функция нарушается, происходит накопление экссудата в мелких бронхах, увеличение воспалительных реакций в них, разрастание соединительной ткани в бронхиальной стенке. Постепенно начинается процесс изменения структуры легкого. И мелкие очаги повреждений, сливаясь, охватывают целые дольки, и поврежденными оказываются значительные участки легочной ткани.<sup>9</sup>

Исследования указывают, что с курением, в том числе с его интенсивностью, продолжительностью, кумулятивной дозой статистически связано как наличие респираторных симптомов, так и установленные врачом диагнозы хронического бронхита и эмфиземы, и это касается как нынешних, так и бывших курильщиков.<sup>10</sup>

Все перечисленные процессы формирования ХОБЛ ведут к прогрессирующей потере функции легких.

ХОБЛ развивается медленно, в течение 10-15 лет. Тот, кто рано начал курить, рискует тяжело заболеть в самом продуктивном возрасте - в 30-40 лет. Первым проявлением болезни, которая долго протекает скрыто, служит хронический кашель, который еще называют кашлем курильщика. Постепенно нарастает одышка, любое усилие - подъем по лестнице, легкая пробежка - вызывает затруднение дыхания. Еще позже человек начинает задыхаться даже при одевании, мытье и т.п.

Для формирования ярко выраженной ХОБЛ обычно бывает необходимо от 20 до 40 лет.

Хроническая природа этих заболеваний означает, что те, у кого они развились, могут

жить многие годы, но с определенной степенью дискомфорта и потерей трудоспособности. В худшем варианте, страдающие этими заболеваниями люди могут оказаться в зависимости от систем поддержания жизни, например, постоянного лечения кислородом.

Болели хронической обструктивной болезнью легких и, в конечном счете, погибли от нее писатель Максим Горький, актер Олег Ефремов и генеральный секретарь ЦК КПСС Константин Черненко. Единственное, что роднило этих совершенно разных людей, - болезненная страсть к курению. При этом Горький и Ефремов относились к одной разновидности больных, которых врачи называют розовыми пыхтелками. Они худы до изнеможения, звук их дыхания напоминает старую фисгармонию - пыхтение, шелест, хрипы. А Черненко относился ко второму типу больных - синим с одышкой. Эти люди не теряют веса, зато им не хватает воздуха при малейшем усилии, губы цвета черники, ногти с синевой. Этот последний тип отличается тем, что поражаются не только легкие, а в результате нарушения их структуры и функции возрастает нагрузка на систему кровообращения, развивается ее недостаточность и формируется так называемое «легочное сердце».

#### 8.4.2 Какие механизмы участвуют в развитии ХОБЛ

Как и в отношении развития сердечно-сосудистой патологии на фоне курения (см. главу 10), в патогенезе развития ХОБЛ важную роль играет оксидативный стресс и пониженная антиоксидантная способность плазмы крови.<sup>11</sup> Дисбаланс оксидантов и антиоксидантов крови обнаружен у больных ХОБЛ и астмой курильщиков, что означает выраженность у них оксидативного стресса.<sup>12</sup>

Предполагается, что другим важным фактором развития патологии дыхательных путей является соотношение между активностью протеаз - ферментов, расщепляющих белки, - и их ингибиторов. Например, избыточное отложение коллагена, ведущее к уплотнению стенок бронхов, характерно для хронического бронхита. Наоборот, чрезмерная активность разрушающих белки ферментов во внеклеточном матриксе легких характерна для эмфиземы. Источником протеолитических ферментов являются нейтрофилы, моноциты и альвеолярные макрофаги, и, в частности, у курильщиков наибольшую активность проявляют такие ферменты из альвеолярных макрофагов.<sup>13</sup> Пока воспалительные процессы в легких происходят преимущественно с участием нейтрофильных лейкоцитов, разрушение легочной ткани не происходит. Вовлечение в процесс Т-лимфоцитов и макрофагов приводит к высвобождению протеолитических ферментов и развитию эмфизематозного нарушения структуры легкого.<sup>14</sup>

При этом макрофаги дыхательных путей у курильщиков выделяют повышенное количество как протеаз (в большинстве публикаций они называются металлопротеиназами), так и их ингибиторов.<sup>15</sup>

Металлопротеиназы могут иметь более общее значение в развитии связанных с курением заболеваний, чем только в патогенезе ХОБЛ. С этими ферментами связывают разрушение кости, лежащее в основе болезней пародонта<sup>16</sup> (см главу 13) и возможно остеопороза (см главу 18).

Изменение баланса протеиназ и анти-протеиназ ведет к перемоделированию<sup>17</sup>, изменению структуры легких, при котором возникает обструкция дыхательных путей.

Исследование, проведенное корейскими учеными<sup>18</sup>, показало, что у курильщиков молярное отношение металлопротеазы-9, обладающей желатинолитическим действием, к ее ингибитору было тем выше, чем больше сигарет в день выкуривал обследуемый. Одновременно уровень металлопротеиназы отрицательно коррелировал с показателями функции внешнего дыхания (в частности, объемом форсированного выдоха за первую секунду).

Исследование, проведенное на животных, показало, что воздействие дыма сигарет приводит к увеличению количества макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и металлопротеиназ матрикса легких. Было также обнаружено, что большинство показателей, кроме показателей воспаления, частично восстанавливались через неделю после прекращения воздействия табачного дыма. Через 4 недели происходило дальнейшее улучшение показателей.<sup>19</sup>

Еще один повреждающий механизм при хроническом курении связан с накоплением в альвеолярных макрофагах элементов смолы табачного дыма. Альвеолярные макрофаги приобретают песочный цвет, что позволяет цитологам из большого многообразия патологических процессов у человека выделить макрофаги курящего человека. Элиминация, то есть удаление смолы из макрофагов затруднена, так как она не переваривается, и только персистирует, то есть передается в неизменном виде от старого и гибнущего макрофага к молодой фагоцитирующей клетке.<sup>20</sup>

### **8.4.3 Что говорят о связи между курением и ХОБЛ эпидемиологические исследования**

#### **ХОБЛ является причиной смерти**

Приблизительно 80% смертей от ХОБЛ относятся на счет курения<sup>21</sup>. Завядлые курильщики имеют в 30 раз более высокий риск развития ХОБЛ по сравнению с некурящими.

Среди причин смерти, связанных с курением, хроническая обструктивная болезнь легких находится на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний, и по оценкам глобальной смертности из-за курения, ущерб общественному здоровью от этих заболеваний составил в 2000 году 0,97 миллионов смертей<sup>22</sup>.

#### **Курение причинно связано с развитием ХОБЛ**

По данным проводившегося более 10 лет исследования, охватившего 75 тысяч семей в

русских городах Барнауле, Владивостоке, Томске и Тюмени<sup>23</sup>, относительный риск (ОР) развития ХОБЛ статистически достоверно повышен у курящих мужчин: у мужчин среднего возраста он равен 2,94, у мужчин старше 70 лет – 2,49. Статистически достоверное повышение риска сохраняется у бывших курильщиков старше 70 лет, бросивших курить 5-19 лет назад. Кроме того, отмечен рост показателей ОР, связанный с ростом количества выкуриваемых в день сигарет. Курение также является причиной статистически достоверного повышения риска смерти от ХОБЛ у женщин, умерших в возрасте 35-69 лет. В исследовании подсчитано, что 60% всех смертей мужчин среднего и старшего возраста от болезни респираторной системы обусловлены курением.

#### **Женщины становятся более уязвимыми жертвами ХОБЛ, чем мужчины**

Хотя российские данные показывают больший риск развития ХОБЛ у мужчин, исследования, проведенные в западных странах, где табачная эпидемия началась раньше и находится в более продвинутой стадии, показывают, что при курении одинакового количества сигарет женщины в большей степени предрасположены к развитию ХОБЛ, чем мужчины. Эмфизема и другие виды ХОБЛ у женщин развиваются в более раннем возрасте и сопровождаются более выраженным повреждением легких.<sup>24</sup>

Проведенное в Норвегии исследование<sup>25</sup> показало, что при одинаковом уровне курения женщины сообщают о более выраженных респираторных симптомах, чем мужчины, и худших показателях самооценки здоровья. Кроме того, с увеличением кумулятивной дозы курения у женщин в большей мере проявлялись ухудшения функции легких.

Это может объясняться повышенной реакцией дыхательных путей женщин на внешние воздействия, что обусловлено отличающимся объемом и геометрией легких у женщин.<sup>24</sup>

Однако ХОБЛ у женщин диагностируется с меньшей вероятностью именно потому, что врачи в большей степени готовы увидеть пациента-курильщика с ХОБЛ мужского пола, а не женского.<sup>26</sup>

Хотя, например, в Северной Америке потребление табака снижается, уровни ХОБЛ продолжают там расти, поскольку вызванное курением повреждение легких в значительной мере является необратимым.

Согласно оценкам, в 2010 году ХОБЛ станет третьей наиболее частой причиной смерти в мире, и женщины будут страдать от этого заболевания вдвое чаще, чем мужчины. Когда-то типичным пациентом с ХОБЛ был пожилой мужчина. Теперь это женщина средних лет.

Кроме собственного курения женщин, повышение риска ХОБЛ среди женщин может быть связано с тем, что материнское курение во время беременности в большей степени повреждает функции легких девочек, чем мальчиков. И ухудшение функции легких у дочерей курящих матерей было показано в

исследованиях как непосредственно после рождения<sup>27</sup>, так и во взрослом возрасте<sup>28</sup>.

#### **Раннее начало курения повышает риск ХОБЛ**

Многочисленное определение спирометрических показателей в течение десяти лет в группе из 4000 человек показало, что раннее начало курения способствует более быстрому ухудшению функции легких. Курение членов семьи также способствует более быстрой потере функции легких, поскольку провоцирует более раннее начало или большую интенсивность курения.<sup>29</sup>

У тех, кто начал курить в детстве, функции легких были хуже, чем у начавших курить после 16 лет. По сравнению с теми, кто начал курить во взрослом возрасте, у начавших курить в детстве был выше риск бронхита или эмфиземы, особенно среди курящих женщин. Если девушка начинает курить до 16 лет, то у нее, при прочих равных условиях, риск развития обструктивной болезни легких существенно повышается<sup>30</sup>.

Исследование, проведенное в Испании, также показало, что чем раньше начинается курение и чем больше пачко-лет выкуривает человек, тем выше риск развития ХОБЛ.<sup>31</sup>

#### **Курение матери во время беременности повышает риск ХОБЛ у будущих детей**

Как курение матери во время беременности, так и воздействие на ребенка окружающего табачного дыма отрицательно влияют на развитие легких.

Курение матери во время беременности с интенсивностью 10 сигарет в день повышает риск развития ХОБЛ во взрослом возрасте у ее детей в среднем на 70%. Исследование функциональных показателей легких у курящих и некурящих в зависимости от курения матери во время беременности показало, что материнское курение способствует ограничению легочных объемов (таких как форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду и т.д.), но скорость выдоха была ниже у детей курящих матерей только на фоне их собственного курения. Таким образом, было показано, что материнское курение и собственное курение усиливают действие друг друга, создавая условия для развития ХОБЛ.<sup>32</sup>

Подробнее о влиянии курения во время беременности на функции легких и респираторные заболевания у детей см в главе 21.

#### **Воздействие окружающего табачного дыма в раннем возрасте повышает риск развития ХОБЛ**

Раннее воздействие родительского курения на ребенка негативно влияет на развитие дыхательных путей и повышает риск возникновения респираторных симптомов. Большое исследование, проведенное в странах Европейского Союза и охватившее почти 19 тысяч участников, показало, что курение родителей как до рождения ребенка, так и после рождения существенно негативно влияло на функции легких у взрослых, при

этом женщины оказались более чувствительными к воздействиям до рождения (и материнскому курению), а мужчины – к воздействиям в раннем детстве (и к отцовскому курению). При этом степень ухудшения функции легких и выраженность обструкции зависела от того, курят один или оба родителя.<sup>28</sup> Подробнее тема влияния родительского курения и окружающего табачного дыма на дыхательную систему детей рассмотрена в главе 25.

#### **Страдающим ХОБЛ людям следует прекращать курить**

Те курильщики, которые бросают курить в молодости, могут рассчитывать, что их функция легких улучшится. Однако для старших людей такое улучшение невозможно, хотя после прекращения курения дальнейшее ухудшение будет происходить лишь в такой же степени, как и у некурящих. В то же время множество исследований показало, что у бывших курильщиков функция легких существенно лучше, чем у тех, кто продолжает курить. Бывшие курильщики обычно выдыхают больше воздуха в течение первой секунды усиленного выдоха, т.е. у них такой показатель, как ОФВ1, выше, и общий объем воздуха при таком выдохе у них больше. У курильщиков уменьшаются также показатели форсированной жизненной емкости легких.

Перспективное исследование 3818 курильщиков с нарушениями функции внешнего дыхания от легкой до умеренной степени выраженности показало, что отказ от курения приводил к улучшению показателей скорости форсированного выдоха уже в течение первого года<sup>33</sup>. Было также обнаружено, что бывшие курильщики с обструкцией дыхательных путей получают облегчение после прекращения курения даже в случае тяжелого курения, преклонного возраста и гипер-чувствительности дыхательных путей. Поэтому обязательным условием лечения больных ХОБЛ на любой стадии является их полный отказ от курения.

## **8.5 Курение и астма**

#### **Воздействие табачного дыма до рождения и в детстве повышает риск астмы**

Курение матери во время беременности считается важным фактором риска развития астмы у ребенка (подробнее в главе 21). Воздействие окружающего табачного дыма нередко выступает в качестве провоцирующего фактора приступов астмы, в том числе у детей (подробнее в главе 25 о влиянии пассивного курения на здоровье детей). В недавних исследованиях показано взаимодействие генетических факторов, предрасполагающих к развитию астмы, и табачного дыма, который приводит к реализации генетической предрасположенности.<sup>34</sup>

#### **Если больные астмой подростки курят, это ухудшает течение астмы**

Хотя нередко считается, что клинические проявления астмы снижают вероятность

начала собственного курения, исследование, которое в течение многих лет проводилось среди израильских новобранцев,<sup>35</sup> показало, что если в 1980-х и начале 1990-х годов распространенность курения среди подростков с умеренно выраженными клиническими проявлениями астмы была значительно ниже, чем среди людей этого возраста в целом, то в последние годы данные о распространенности курения практически не отличаются.

В Дании курение оказалось более распространенным среди подростков, страдающих астмой, чем среди тех, кто не имеет ее проявлений.<sup>36</sup> Кроме того, исследование причин курения среди подростков обнаружило, что они совпадают среди подростков с астмой и без нее.<sup>37</sup>

Курение подростков с проявлениями астмы повышает риск недостаточного роста и развития легких, а впоследствии обуславливает более выраженное ухудшение функциональных показателей легких.

#### Курение повышает риск развития проявлений астмы у подростков

Кроме того, как показало проведенное во Франции исследование<sup>38</sup>, курение среди подростков повышало риск одышки, а также проявлений астмы, как во время исследования, так и в прошлом, а также ряда других аллергических заболеваний, включая сенную лихорадку и риноконъюнктивит (то есть воспаление слизистой носа и глаз). При этом клинические проявления были более выражены у активных курильщиков по сравнению с пассивными и некурящими, а пассивное курение усугубляло действие активного курения. По оценкам, проведенным в Северной Каролине, как активное, так и пассивное курение подростков существенно влияло на распространенность симптомов астмы среди них, и в целом отвечало за 15% случаев астмы.<sup>39</sup>

#### Астма чаще развивается у тех, кто курил когда-либо в жизни

Хотя широко известно, что курение является фактором, негативно влияющим на развитие и течение астмы, курение среди больных астмой не является редкостью. Проведенное в США исследование<sup>40</sup> обнаружило, что среди людей с диагнозом бронхиальной астмы курильщики составили 33%, бывшие курильщики 23%, некурящие 42%.

Проведенное в Калифорнии исследование<sup>41</sup> также не подтвердило гипотезы о том, что взрослые, страдающие астмой, стремятся избегать курения. Группа людей с астмой достоверно не отличалась от общей популяции ни долей когда-либо куривших, ни нынешних курильщиков, ни возрастом начала курения, ни его продолжительностью. Но наличие диагноза астмы оказалось более частым среди тех, кто курил когда-либо в жизни.

#### Курение усугубляет течение астмы у взрослых

Среди взрослых активное курение может влиять на тяжесть течения астмы, а пассивное курение влиять на заболеваемость взрослых астмой.<sup>42</sup>

Активное курение повышает риск ухудшения функции легких у больных астмой и риск обусловленной астмой смертности.<sup>43</sup>

В отношении механизма, который ухудшает функции легких при курении больных астмой, есть мнение, что в дополнение к эозинофильному воспалительному процессу, характерному для бронхов больных астмой, курение вызывает нейтрофильное воспаление, которое может стать причиной последующего ухудшения функции легких у больных астмой курильщиков.<sup>44</sup>

Сравнение пациентов пожилого возраста, больных бронхиальной астмой, показывает, что бывшие курильщики по сравнению с никогда не курившими отличаются повышенной продукцией IgE – антител, участвующих в аллергических реакциях, повышенной гиперреактивностью бронхов, большим остаточным объемом легких.<sup>45</sup> Другое исследование, проведенное среди пожилых людей, показало, что существует взаимосвязь между курением и продукцией IgE, независимо от аллергических реакций на распространенные аллергены.<sup>46</sup>

#### Курение снижает результативность лечения астмы

У пациентов с тяжелым течением астмы, которые ежедневно применяли ингаляционные кортикостероиды, курение достоверно в среднем в 1,5- 2 раза увеличивало риск присутствия основных симптомов астмы, таких как кашель, хрипы, одышка, отхождение мокроты, а также ночных симптомов. У бывших курильщиков частота перечисленных симптомов приближалась к их частоте у некурящих.<sup>47</sup> Авторы высказывают предположение, что курение влияет на эффективность лечения астмы. Это подтвердилось в следующем исследовании. Применение кортикостероидов, которое стало одним из наиболее эффективных методов лечения астмы, не оказывает ожидаемого действия у курильщиков, в то время как оно проявляется у некурящих и бывших курильщиков.<sup>48</sup> Британские исследователи также указывают на снижение эффективности короткодействующих ингаляционных кортикостероидов при лечении астмы умеренной тяжести.<sup>49</sup>

#### Курение в большей мере отягощает проявления астмы у женщин, чем у мужчин

Также, как и в отношении ХОБЛ, сравнение выраженности симптомов астмы на фоне курения у мужчин и женщин, проведенное в Норвегии, обнаружило, что у женщин при одинаковой кумулятивной дозе курения и интенсивности курения в данный момент достоверно чаще, чем у мужчин, проявлялись такие симптомы, как одышка, затрудненность дыхания, длительный кашель, а также установленный врачом диагноз астмы.<sup>50</sup>

#### Курение по-разному влияет на разные виды астмы

Вопрос о том, является ли курение причиной астмы среди взрослых, не имеет однозначного ответа. Оценка популяционной

распространенности бронхиальной астмы в Корею показала, что она увеличивается в старших возрастных группах и изменяется от 2% в группе моложе 40 лет до 12,5% в группе старше 65 лет. Было также обнаружено, что в старших группах астма имеет большую связь с активным курением, чем в группах молодых людей.<sup>51</sup>

Французские исследователи<sup>52</sup> предлагают выделять разные фенотипические варианты астмы. Астма, которая возникает после начала курения, сопровождается ухудшением функций внешнего дыхания в виде изменения показателя объема форсированного выхода за первую секунду. Другая астма, которая может быть не связана с курением, или при которой курение может начинаться после начала заболевания, в большей мере сопряжена с наследственной предрасположенностью к atopическим проявлениям, с аллергическими реакциями со стороны верхних дыхательных путей и т.д.

Если в целом курение повышает риск начала астмы в три раза, то среди людей, для которых не характерны atopические заболевания, дополнительный риск, создаваемый курением, увеличивается до 5,7 раза.<sup>53</sup>

#### Астма может повышать риск развития ХОБЛ

Длительное время считалось, что астма и ХОБЛ являются не связанными между собой заболеваниями. Однако недавно опубликованное исследование показало, что у людей, имеющих активную симптоматику астмы, но не имеющих признаков бронхита или эмфиземы, через 20 лет повышается риск возникновения хронического бронхита в 10 раз, эмфиземы в 17 раз, ХОБЛ в 12,5 раза по сравнению с теми, кто не имел активных проявлений астмы. Авторы исследования предполагают, что данная взаимосвязь могла не проявляться по следующим причинам: после диагностики астмы пациенты обычно избегают различных факторов, способствующих развитию ХОБЛ, в том числе курения. Более того, поскольку астма нередко приводит к сокращению продолжительности жизни, то исследования, в которых бы состояние больных астмой отслеживалось в течение длительного времени, не являются многочисленными.<sup>54</sup>

Такая взаимосвязь может объясняться общими генетическими механизмами, обуславливающими повышенную чувствительность к астме и ХОБЛ. Находящиеся в одной хромосомной области гены, в случае астмы, активизируются при взаимодействии с пассивным курением, а в случае ХОБЛ с активным курением.<sup>55</sup>

Результаты, касающиеся взаимосвязи между астмой и ХОБЛ, также согласуются с так называемой «нидерландской гипотезой», сформулированной в 1960-х годах, которая заключается в том, что различные генетические (склонность к гиперчувствительности бронхов, атопии), эндогенные (пол, возраст) и экзогенные (инфекции, курение) факторы участвуют в патогенезе единого хронического неспецифического заболевания легких,

которое может проявляться у разных людей астмой или ХОБЛ.<sup>56,57</sup>

Исследования, в которых оценивается развитие эмфиземы на фоне астмы, констатируют, что курение усиливает этот процесс.<sup>58</sup>

#### Астматические изменения могут возникать на фоне эмфиземы

С другой стороны, проведенное в Испании исследование указывает, что около половины больных с эмфиземой могут иметь симптомы астмы.<sup>59</sup> Среди больных ХОБЛ у курильщиков чаще, чем у некурящих наблюдаются симптомы астмы, в частности, повышены концентрации IgE в сыворотке крови, количество эозинофилов в мокроте, гиперчувствительность бронхов.<sup>60</sup>

## **8.6 Интерстициальные заболевания легких**

Это гетерогенная группа заболеваний паренхимы легких, которые имеют известные или, в большинстве случаев, неизвестные причины. Четыре заболевания данной группы считаются связанными с курением: десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких, гистиоцитоз X и идиопатический легочный фиброз. Первые три заболевания возникают у предрасположенных индивидов под влиянием курения. И прекращение курения является главным компонентом лечения. В отношении идиопатического легочного фиброза курение является фактором риска.<sup>61</sup>

Кроме того, возможна связь с курением таких заболеваний легких, как интерстициальная пневмония при ревматоидном артрите (подробнее о ревматоидном артрите см главу 18), острый респираторный дистресс-синдром. Роль курения может сводиться к участию в патогенезе перечисленных заболеваний, либо к усугублению их клинической картины и течения.<sup>62</sup>

### **8.6.1 Десквамативная интерстициальная пневмония и респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких**

Поскольку оба эти заболевания весьма близки гистологически, их нередко рассматривают совместно.<sup>6</sup>

Распространенность курения среди пациентов с десквамативной интерстициальной пневмонией составила 60%, а среди пациентов с респираторным бронхиолитом, ассоциированным с интерстициальной болезнью легких (ИБЛ) – 93%.<sup>63</sup>

Респираторный бронхиолит имеет синоним «бронхиолит курильщика», есть предположение, что с разной степенью тяжести данное заболевание возникает у всех курильщиков, может протекать бессимптомно, и связанные с ним изменения могут

сохраняться в легких в течение многих лет после отказа от курения. С количеством пачко-лет выкуранных сигарет коррелирует степень пигментации макрофагов дыхательных путей (из-за содержащейся в них смолы табачного дыма) и выраженность перибронхиального фиброза, то есть разрастания соединительной ткани вокруг бронхов.<sup>64</sup>

### 8.6.2 Гистиоцитоз Х

Данное заболевание может проявляться в различных органах (легких, костях, коже, лимфатических узлах, печени, селезенке, мозге, щитовидной железе) в отдельности или в сочетании друг с другом. Патогенез легочной формы данного заболевания неизвестен. Предполагается влияние табачного дыма, поскольку 90% больных данным заболеванием являются курильщиками. Экспериментальные исследования на животных также подтверждают роль некоторых компонентов табачного дыма. С гистиоцитозом Х, в процесс которого вовлекаются клетки Лангерганса, связывают возникновение ряда опухолевых процессов (прежде всего легких и крови), которые могут развиваться до, после или одновременно с гистиоцитозом.<sup>6</sup> Об участии клеток Лангерганса в процессе развития рака легких под влиянием эстрогенов на ткань легкого см. в главе 9.

Существуют определенные трудности диагностики данного заболевания, поскольку характерные для него гистологические изменения могут сочетаться с проявлениями эмфиземы, а также с гистологическими изменениями, характерными для десквамативной интерстициальной пневмонии и респираторного бронхоолита.<sup>6</sup>

В ретроспективном исследовании 14 случаев гистиоцитоза Х было обнаружено, что все пациенты оказались курильщиками, а выраженность изменений в легких, напоминающих изменения при десквамативной пневмонии и бронхоолите, коррелировали с кумулятивной дозой выкуранных сигарет, выраженной в пачко-годах.<sup>65</sup>

Рентгенологические проявления болезни обычно полностью или почти полностью исчезают только после прекращения курения.<sup>66</sup>

### 8.6.3 Идиопатический легочный фиброз

Это хроническое диффузное интерстициальное заболевание легких с неизвестной причиной.

Данные о связи между курением и возникновением легочного фиброза являются противоречивыми. Исследования тканей легких у курильщиков обнаружили фиброз, или разрастание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках.<sup>67</sup> И хотя эти изменения можно было отнести за счет возрастных изменений, авторы показали, что изменения более выражены у курильщиков, более того, у курильщиков моложе 45 лет они более выражены, чем у некурящих 70 лет.

Впоследствии курение стало в большей мере рассматриваться как фактор риска, а не как

причина данного заболевания.<sup>61</sup> Есть исследования, которые указывают на 60-процентное возрастание риска у когда-либо куривших людей, особенный рост риска у бывших курильщиков (в 1,9 раза), при этом с наибольшей вероятностью заболевание развивается вскоре после прекращения курения. Кумулятивная доза от 21 до 40 пачко-лет создает наибольший риск заболевания (относительный риск 2,3).<sup>68</sup> Курение при идиопатическом легочном фиброзе ухудшает условия газообмена.<sup>69</sup>

## 8.7 Пневмония

Согласно докладу Главного Врача США о курении 2004 года, получены убедительные доказательства причинной связи пневмонии с курением.

Курильщики чаще заболевают пневмонией, и у них она чаще приводит к летальному исходу.

Человек, умерший от пневмонии, также мог страдать и от ХОБЛ. Ослабление легких могло стать важным фактором предрасположенности к инфекции, то есть при отсутствии ХОБЛ пневмония могла и не развиваться.

У курильщиков, страдающих пневмониями, отмечаются большие сроки госпитализации, затяжное течение почти у половины больных, чаще наблюдаются осложнения в виде абсцессов (18%) и плевритов (47%). Исходом пневмоний у курящих больных часто является выраженный пневмосклероз. Таким образом, курение значительно снижает эффективность лечения больных пневмониями.<sup>70</sup>

## 8.8 Болезнь легионеров

Обнаруженное в последние десятилетия заболевание легких, обычно связываемое с плохо дезинфицируемыми источниками распыляемой воды в кондиционерах, вентиляционных и охлаждающих системах, фонтанах и т.д. в местах массового пребывания людей получило название болезни легионеров, а вызывающий его микроорганизм был назван *Legionella pneumophila*. Кроме эпидемических вспышек, возможны также спорадические заболевания, которые выявляются с меньшей вероятностью. Кроме водяных аэрозолей, легионелла может также передаваться с почвенной пылью.

Болезнь легионеров – это угрожающее жизни заболевание, которое, по некоторым данным, составляет до 15% случаев всех пневмоний. Поскольку одним из вариантов течения данного заболевания является лихорадка Понтиака, которая проходит сама, то данное заболевание, по-видимому, не всегда диагностируется, и существуют рекомендации обследовать на предмет болезни легионеров все случаи тяжелой пневмонии, требующие госпитализации.<sup>71</sup> Вспышка в Испании в 1997–2001 годах показала, что доля курильщиков среди лиц, заболевших пневмонией, вызванной легионеллой, значительно выше, чем среди населения в целом.<sup>72</sup> К таким же результатам пришел анализ заболеваний в Португалии,<sup>73</sup> северном Израиле<sup>74</sup>, Чили<sup>75</sup>. В Китае было

констатируется, что пассивное курение повышает риск заболевания детей болезнью легионеров.<sup>76</sup>

Вспышка заболевания, произошедшая в 2000 году среди людей, посещавших аквариум в Мельбурне, показала, что лица, выкуривающие более 70 сигарет в неделю, имели относительный риск возникновения заболевания, составивший в среднем 13,5. Ни один другой фактор, включая наличие хронических заболеваний или длительность воздействия, не оказался столь же значительным фактором риска, как курение.<sup>77</sup>

Анализ большой вспышки, произошедшей в Нидерландах в связи с выставкой цветов, показал, что курение является фактором, повышающим риск смерти при болезни легионеров, и показанием для интенсивной терапии.<sup>78</sup>

Анализ большой вспышки в юго-восточной Испании показал, что при дифференциальной диагностике с другими видами пневмонии до получения лабораторных данных курение пациента считается фактором, который увеличивает подозрения в пользу болезни легионеров.<sup>79</sup>

## 8.9 Туберкулез и курение

Как туберкулез, так и табак представляют серьезную угрозу глобальному здоровью. И хотя уже предпринимаются серьезные шаги по контролю обеих проблем, стратегии работы с ними пока еще остаются изолированными друг от друга. В то же время уже накопились как эпидемиологические, так и лабораторные данные, свидетельствующие о том, что курение табака повышает риск развития туберкулеза, с одной стороны, и ускоряет наступление смерти среди больных туберкулезом людей, с другой.

По данным исследований, доля курильщиков среди больных туберкулезом составляет не менее 70-75 процентов, а вероятность инфицирования им у курящих людей повышена в два раза. Если же туберкулез уже развился, течение болезни значительно усугубляется в случае курения. Это связано с тем, что табак содержит много химических веществ, которые негативно воздействуют на легочную ткань. При курении у больного туберкулезом развивается выраженный кашлевой синдром: он задыхается, не может остановить кашель и, как следствие, становится опасным источником инфекции для окружающих.

Для курильщиков характерны более агрессивные формы туберкулеза

Проведенное в России сопоставление клинической картины туберкулеза с результатами опроса пациентов на тему курения<sup>80, 81</sup> обнаружило, что у курильщиков с большей вероятностью наблюдается такой характеризующийся деструкцией легочной ткани клинический вариант, как фиброзно-кавернозный туберкулез, а у никогда не куривших пациентов чаще встречаются менее деструктивные формы - туберкулема и пост-туберкулезный фиброз.

В другом исследовании российские авторы проанализировали историю болезни 297 курильщиков и 141 некурящего пациента с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких<sup>82</sup>. У курильщиков заболевание протекало более тяжело, поражения были более диссеминированными (распространенными), также чаще присутствовало разрушение ткани легкого и выделение микобактерий. Обратное развитие специфического процесса происходило медленнее и удлиняло время госпитализации на срок до 1,2 месяца. Прекращение выделения бактерий достигалось у 90% курильщиков и у 100% некурящих. Закрытие каверн достигалось в 58% и 76% случаев соответственно.<sup>83</sup>

Проведенное в Гонконге исследование обнаружило, что курение повышает риск развития каверн, милиарного туберкулеза, присутствия микобактерий в мокроте, вовлечения верхушечной зоны легких, кашлевого синдрома и нарушений дыхания.<sup>84</sup>

### Курение увеличивает риск смерти от туберкулеза

Несколько исследований касались распространенности курения в Китае и его влияния на заболеваемость и смертность от различных заболеваний. В одном из таких исследований в отношении миллиона человек, скончавшихся от разных причин в 1986-88 годах, опрашивались выжившие члены семьи, преимущественно супруги, о курительном статусе, который умерший имел в 1980 году, времени начала и прекращения курения. На основании этих данных оценивался относительный риск курильщиков умереть от различных заболеваний. Для туберкулеза этот риск у курильщиков оказался в 1,2 раза выше, чем у некурящих.<sup>85</sup>

Исследование, проведенное в Гонконге, показало, что среди мужчин 35-69 лет риск курильщиков умереть от туберкулеза в 2,5 раза выше, чем у некурящих.<sup>86</sup>

Данные проведенного в Индии широкомасштабного исследования показывают, что в этой стране курильщики в 4,5 раза чаще по сравнению с некурящими умирают от туберкулеза. По оценкам исследователей, почти 200 тысяч человек ежегодно умирают в этой стране от туберкулеза, потому что они курили. В каждой возрастной группе у курильщиков риск смерти как минимум вдвое выше, чем у некурящих. Если человек был курильщиком когда-либо в жизни, то это повышает его риск заболеть туберкулезом в три раза, поскольку у курильщиков туберкулезная инфекция быстрее прогрессирует и превращается в заболевание.<sup>87</sup>

По данным уже упоминавшегося исследования в 4 российских городах<sup>23</sup>, относительный риск (ОР) развития туберкулеза легких у курящих мужчин в возрасте 35-69 лет равен 8,0. Отмечена дозозависимая связь между количеством выкуриваемых в день сигарет и риском смерти от туберкулеза. У мужчин, которые выкуривали менее 20 сигарет в день, ОР равен 3,67, у выкуривавших 20 сигарет в день риск был значительно выше (ОР = 8,72).

Очень высокий показатель ОР был у выкуривавших более 20 сигарет в день – 36,52.

### Курение увеличивает риск перехода инфицированности туберкулезом в активное заболевание

В Испании группа исследователей оценила влияние курения на развитие активного туберкулеза у инфицированных молодых взрослых<sup>88</sup>. Вероятность развития активного туберкулеза возрастала у активных курильщиков (ежедневных и нерегулярных) в среднем в 3,65 раза, у индивидов, которые были одновременно активными и пассивными курильщиками, в 5,1 раза, у пассивных и активных ежедневных курильщиков в 5,6 раза. Была также обнаружена зависимость риска развития активного легочного туберкулеза от количества выкуриваемых сигарет.

С другой стороны в мае 2001 года множество информационных агентств опубликовало информацию о том, что никотин способен убивать микобактерии туберкулеза и другие опасные микроорганизмы. Исследователи случайно обнаружили антимикробное действие табачных листьев и позднее выяснили, что это действие было обусловлено никотином. Хотя для гибели клеток микобактерий туберкулеза была необходима очень небольшая концентрация никотина, авторы считали нужным подчеркнуть, что для улучшения респираторного здоровья не следует курить, поскольку концентрация никотина при курении является нестабильной и в результате не оказывает того действия, которое было обнаружено в лаборатории. Кроме того, исследование, проведенное в России и касающееся лабораторных характеристик микобактерий туберкулеза под действием конденсата табачного дыма<sup>89</sup>, обнаружило, что в этом случае образуются микроколонии большего размера, жировая капсула становится более толстой, в клетках микобактерий увеличивается количество полисом.

Возбудитель туберкулеза при воздействии на него продуктов горения табака становится более защищенным от внешних воздействий и, возможно, менее податливым лечению

## 8.10 Курение и состояние верхних дыхательных путей

Курение повышает риск ряда инфекционных заболеваний дыхательных путей (см. выше в этой главе).

Кроме того, у курильщиков повышается риск неинфекционного ринита.<sup>90</sup>

Исследование, проведенное в большой группе женщин, работающих в здравоохранении, показало, что курильщицы отличались большей вероятностью длительных простуд по сравнению с некурящими, хотя по частоте простуд достоверных отличий обнаружено не было.<sup>91</sup>

### 8.10.1 Курение и храп

Курение вызывает не только различные заболевания, но и иные неприятные последствия, например, мешающий спать храп. При этом, чем дольше и больше курит человек, тем больше вероятность храпа. Очевидно, что храп могут провоцировать связанные с курением воспаление верхних дыхательных путей, кашель и образование мокроты. Исследование, охватившее 15555 человек возрастом 25–54 года из Эстонии, Исландии, Дании, Норвегии и Швеции<sup>92</sup>, показало, что привычный храп (определяемый как громкий и раздражающий храп не реже чем три раза в неделю) более распространен у тех, кто продолжает курить (24%) и у тех, кто прекратили курить (20%), чем у некурящих (14%). При этом у некурящих, ежедневно вынужденных дышать табачным дымом дома, такой храп наблюдался в 20% случаев. Частота привычного храпа возрастала при увеличении интенсивности курения. Влияние курения на храп сохранялось и после учета таких факторов как пол, масса тела и возраст. Таким образом, как активное, так и пассивное курение являются существенными факторами храпа. При этом, как показало проведенное в США исследование, через 4 года после прекращения курения уровень храпа у бывших курильщиков снижался до уровня некурящих<sup>93</sup>.

## Литература к главе 8

- Invernizzi G, Ruprecht A, Mazza R, Marco CD, Boffi R. Transfer of particulate matter pollution from smoking to non-smoking coaches: the explanation for the smoking ban on Italian trains. *Tob Control*. 2004 Sep;13(3):319–20.
- Dua K, Barden E, Ren J, Sui Z, Shaker R. Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex. *Gut*. 2002 Dec;51(6):771–5.
- Thomason MJ, Strachan DP. Which spirometric indices best predict subsequent death from chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2000 Sep;55(9):785–8.
- Ashley F, Kannel WB, Sorlie PD, Masson R. Pulmonary function: relation to aging, cigarette habit, and mortality. *Ann Intern Med*. 1975 Jun;82(6):739–45.
- Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E. Long term effects of smoking on physical fitness and lung function: a longitudinal study of 1393 middle aged Norwegian men for seven years. *BMJ*. 1995 Sep 16;311(7007):715–8.
- Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol*. 2003 Apr;58(4):259–68. Review.
- Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med*. 2000 Mar;21(1):121–37. ix. Review.
- Kleinschmidt P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. <http://www.emedicine.com/emerg/topic99.htm>
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004 Aug 21;364(9435):709–21. Review.
- Lebowitz MD. Smoking habits and changes in smoking habits as they relate to chronic conditions and respiratory symptoms. *Am J Epidemiol*. 1977 Jun;105(6):534–43.
- Rahman I, Swarska E, Henry M, Stolk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2000 Mar;55(3):189–93.
- Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):1055–60.

- <sup>13</sup> Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes: potential roles in destructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Dec;150(6 Pt 2):S160-4.
- <sup>14</sup> Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Nov;152(5 Pt 1):1666-72.
- <sup>15</sup> Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Chung KF. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1355-60.
- <sup>16</sup> Cesar Neto JB, de Souza AP, Barbieri D, Moreno H Jr, Sallum EA, Nociti FH Jr. Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats. *J Periodontol*. 2004 Jul;75(7):995-1000.
- <sup>17</sup> Morimoto Y, Tsuda T, Nakamura H, Hori H, Yamato H, Nagata N, Higashi T, Kido M, Tanaka I. Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and extracellular matrix mRNA following exposure to mineral fibers and cigarette smoke in vivo. *Environ Health Perspect*. 1997 Sep;105 Suppl 5:1247-51.
- <sup>18</sup> Kang MJ, Oh YM, Lee JC, et al. Lung matrix metalloproteinase-9 correlates with cigarette smoking and obstruction of airflow. *J Korean Med Sci*. 2003 Dec;18(6):821-7.
- <sup>19</sup> Seagrave J, Barr EB, March TH, Nikula KJ. Effects of cigarette smoke exposure and cessation on inflammatory cells and matrix metalloproteinase activity in mice. *Exp Lung Res*. 2004 Jan-Feb;30(1):1-15.
- <sup>20</sup> Чучалин А.Г. Эмфизема. Пульмонология. 1998, Vol.8, No.1.
- <sup>21</sup> US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Chronic Obstructive Lung Disease. A Report of the Surgeon General. Rockville, Maryland. 1984.
- <sup>22</sup> Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003 Sep 13;362(9387):847-52.
- <sup>23</sup> Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др. Курение - основная причина высокой смертности россиян. *Вестник РАМН*, №9, 2002, с.40-45.
- <sup>24</sup> Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med*. 2004 Jun;25(2):331-41. Review.
- <sup>25</sup> Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjerner L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J*. 2003 Jun;21(6):1017-23.
- <sup>26</sup> Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1691-5.
- <sup>27</sup> Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J*. 1997 Aug;10(8):1774-9.
- <sup>28</sup> Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, et al. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2004 Apr;59(4):295-302.
- <sup>29</sup> Apostol GG, Jacobs DR Jr, Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, Beckett WS. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 15;166(2):166-72.
- <sup>30</sup> Patel BD, Luben RN, Welch AA, et al. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax*. 2004;59:682-686.
- <sup>31</sup> Jaen Diaz JI, de Castro Mesa C, Gontan Garcia-Salamanca MJ, Lopez de Castro F. [Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in smokers and ex-smokers] *Arch Bronconeumol*. 2003 Dec;39(12):554-8. Spanish.
- <sup>32</sup> Upton MN, Smith GD, McConnachie A, Hart CL, Watt GC. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 15;169(4):479-87. Epub 2003 Nov 20.
- <sup>33</sup> Scalon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161:381-390.
- <sup>34</sup> Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;4(5):335-339.
- <sup>35</sup> Zimlichman E, Mandel D, Mimouni FB, Shochat T, Grotto I, Kreiss Y. Smoking habits in adolescents with mild to moderate asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Sep;38(3):193-7.
- <sup>36</sup> Precht DH, Keiding L, Madsen M. Smoking patterns among adolescents with asthma attending upper secondary schools: a community-based study. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):e562-8.
- <sup>37</sup> Zbikowski SM, Klesges RC, Robinson LA, Alfano CM. Risk factors for smoking among adolescents with asthma. *J Adolesc Health*. 2002 Apr;30(4):279-87.
- <sup>38</sup> Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raherison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1017-23.
- <sup>39</sup> Sturm JJ, Yeatts K, Loomis D. Effects of tobacco smoke exposure on asthma prevalence and medical care use in North Carolina middle school children. *Am J Public Health*. 2004 Feb;94(2):308-13.
- <sup>40</sup> Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest*. 2003 May;123(5):1472-9.
- <sup>41</sup> Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, Blanc PD. Asthma and smoking status in a population-based study of California adults. *Public Health Rep*. 2001 Mar-Apr;116(2):148-57.
- <sup>42</sup> Raherison C, Taytard A, Annesi-Maesano I. [Smoking, asthma and associated phenotypes. An epidemiological approach] *Rev Mal Respir*. 2003 Apr;20(2 Pt 1):233-47. Review. French.
- <sup>43</sup> Ulrik CS, Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001 Aug;56(4):349-53. Review.
- <sup>44</sup> Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, et al. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest*. 2001 Dec;120(6):1917-22.
- <sup>45</sup> Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jan;34(1):59-64.
- <sup>46</sup> Raherison C, Nejjar C, Marty ML, et al. IgE level and Phadiatop in an elderly population from the PAQUID cohort: relationship to respiratory symptoms and smoking. *Allergy*. 2004 Sep;59(9):940-5.
- <sup>47</sup> Suzuki K, Tanaka H, Kaneko S, et al. Respiratory symptoms and cigarette smoking in 3,197 pulmonologist-based asthmatic patients with a highly prevalent use of inhaled corticosteroid. *J Asthma*. 2003 May;40(3):243-50.
- <sup>48</sup> Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 1;168(11):1308-11. Epub 2003 Jul 31.
- <sup>49</sup> Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002 Mar;57(3):226-30.
- <sup>50</sup> Langhammer A, Johnsen R, Holmen J, Gulsvik A, Bjerner L. Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *J Epidemiol Community Health*. 2000 Dec;54(12):917-22.
- <sup>51</sup> Kim YK, Kim SH, Tak YJ, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clin Exp Allergy*. 2002 Dec;32(12):1706-12.
- <sup>52</sup> Raherison C, Baldi I, Tunon-De-Lara JM, Taytard A, Annesi-Maesano I. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Jan;7(1):84-92.
- <sup>53</sup> Plaschke PP, Janson C, Norrman E, et al. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):920-4.
- <sup>54</sup> Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004 Jul;126(1):59-65.
- <sup>55</sup> Meyers DA, Larj MJ, Lange L. Genetics of asthma and COPD: similar results for different phenotypes. *Chest*. 2004 Aug;126(2 Suppl):105S-110S; discussion 159S-161S.

- <sup>56</sup> Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis: allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest*. 2004 Aug;126(2 Suppl):96S-104S; discussion 159S-161S.
- <sup>57</sup> Jindal SK. Dutch hypothesis: revisited? *Chest*. 2004 Aug;126(2):329-31.
- <sup>58</sup> Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoyama S, et al. Emphysematous change in chronic asthma in relation to cigarette smoking. Assessment by computed tomography. *Chest*. 1990 Apr;97(4):845-9.
- <sup>59</sup> Pacheco A, Maiz L, Gaudo J, Pavon MJ, Cuevas M, Quirce S. [Asthmatic characteristics in smokers with advanced emphysema] *Arch Bronconeumol*. 2003 May;39(5):221-5. Spanish.
- <sup>60</sup> Shimoji K, Saito A. [Possible involvement of smoking in the development of asthma-like conditions in patients with chronic obstructive pulmonary disease] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Feb;33(2):132-9. Japanese.
- <sup>61</sup> Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J*. 2001 Jan;17(1):122-23. Review.
- <sup>62</sup> Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, Ito I. Smoking-related interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Sep;6(5):415-9. Review.
- <sup>63</sup> Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 2004 Sep;45(3):275-82.
- <sup>64</sup> Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol*. 2002 May;26(5):647-53.
- <sup>65</sup> Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1199-205.
- <sup>66</sup> Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest*. 1999 May;115(5):1452-5.
- <sup>67</sup> Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking habits and age in relation to pulmonary changes. Rupture of alveolar septums, fibrosis and thickening of walls of small arteries and arterioles. *N Engl J Med*. 1963 Nov 14;269:1045-54.
- <sup>68</sup> Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):242-8.
- <sup>69</sup> Schwartz DA, Merchant RK, Helmers RA, et al. The influence of cigarette smoking on lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Sep;144(3 Pt 1):504-6.
- <sup>70</sup> Шпрыков А.С., Жданов В.З. Курение табака и эффективность лечения больных с инфекционной бактериальной патологией лёгких. 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 10-14 ноября 2003 г. Сборник резюме. XLVII. Табакокурение: антисмокинговые программы.
- <sup>71</sup> Widmer AF. [Legionellosis] *Ther Umsch*. 2001 Oct;58(10):592-8. German.
- <sup>72</sup> Benito JR, Montejo JM, Cancelo L, et al. [Community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila* serogroup 1. Study of 97 cases] *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 Oct;21(8):394-400. Review. Spanish.
- <sup>73</sup> Correia AM, Goncalves G, Reis J, Cruz JM, Castro e Freitas JA. An outbreak of legionnaires disease in a municipality in northern Portugal. *Euro Surveill*. 2001 Jul;6(7):121-4.
- <sup>74</sup> Ben-Dror G, Mizerizky Y, Viar G, Zuker M, Miron D. [The epidemiology and clinical features of *Legionella pneumonia* (LP) in patients older than 60 years old who were hospitalized with pneumonia in northern Israel] *Harefuah*. 2002 Aug;141(8):680-2, 763. Hebrew.
- <sup>75</sup> Cabello H, Cortes C, Ruiz M, et al. [Community acquired pneumonia. Report of 8 cases of severe pneumonia by serogroup 1 *Legionella pneumophila* in Chile] *Rev Med Chil*. 2002 Mar;130(3):309-13. Spanish.
- <sup>76</sup> Wang SP, Wang JS, Li HF. [A study on the risk factors of *Legionella* infection in children] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 1995 Apr;16(2):88-91. Chinese.
- <sup>77</sup> Greig JE, Carnie JA, Tallis GF, et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Med J Aust*. 2004 Jun 7;180(11):566-72.
- <sup>78</sup> Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis*. 2002 Dec;8(12):1448-54.
- <sup>79</sup> Fernandez JA, Lopez P, Orozco D, Merino J. Clinical study of an outbreak of Legionnaire's disease in Alcoy, Southeastern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Oct;21(10):729-35. Epub 2002 Oct 03.
- <sup>80</sup> Угрюмов А.И. Морфометрическая оценка строения стенки туберкулезной каверны у курильщиков табака. *Архив Патологии*, 2001; 63(6): стр. 21-23.
- <sup>81</sup> Угрюмов А.И. Распространенность табакокурения среди пациентов фтизиопульмонологического стационара. *Проблемы туберкулеза*. 2001; (8): стр. 8-10.
- <sup>82</sup> Шпрыков А.С., Жданов В.З. Влияние табакокурения на течение инфильтративного туберкулеза легких и эффективность его лечения. *Проблемы туберкулеза*, 1994;(5): стр.26-27
- <sup>83</sup> Угрюмов А.И. Табачные смолы как фактор прогрессирования вторичного туберкулеза легких. // в сб. Материалы юбилейной сессии. - М.: Медицина и жизнь, 2001.
- <sup>84</sup> Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 Oct;7(10):980-6.
- <sup>85</sup> Liu BQ, Peto R, Chen ZM, et al. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ*. 1998 Nov 21;317(7170):1411-22.
- <sup>86</sup> Lam TH, Ho SY, Hedley AJ, Mak KH, Peto R. Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998. *BMJ*. 2001 Aug 18;323(7309):361.
- <sup>87</sup> Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*. 2003 Aug 16; 362(9383):507-15.
- <sup>88</sup> Alcaide J, Altet MN, Plans P, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996 Apr; 77(2): 112-6.
- <sup>89</sup> Шпрыков А.С., Жданов В.З., Лазовская А.Л., Левченко Т.Н. Структурные изменения *Mycobacterium tuberculosis* под воздействием конденсата табачного дыма. *Проблемы туберкулеза*. 2002;(2): 39-41.
- <sup>90</sup> Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Toren K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J Ind Med*. 2002 Jul; 42(1):23-8.
- <sup>91</sup> Bensenor IM, Cook NR, Lee IM, et al. Active and passive smoking and risk of colds in women. *Ann Epidemiol*. 2001 May;11(4):225-31.
- <sup>92</sup> Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, et al. The Influence of Active and Passive Smoking on Habitual Snoring. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004, 170. pp.799-803.
- <sup>93</sup> Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest*. 1988 Apr; 93(4): 678-83.