

**ТАБАКОКУРЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

Гноевых В.В., Шалашова Е.А., Куприянов А.А., Нагорнов Ю.С.

*Ульяновский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней
(432970, Ульяновск, Л. Толстого, 42, тел. +7 (8422) 412086, +7 (8422) 482814,
uni@ulsu.ru)*

Резюме: В литературном обзоре рассмотрена эпидемиология хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) во взаимосвязи с основным экзогенным фактором данного заболевания – табакокурением

Ключевые слова: табакокурение, эпидемиология ХОБЛ

**TOBACCO SMOKING AND CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE EPIDEMIOLOGY**

Gnoevykh V.V., Shalashova E.A., Kupriyanov A.A., Nagornov Y.S.

Ulyanovsk State University

Summary: The review covers the basic aspects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) epidemiology interconnected with its primary external factor of risk - tobacco smoking

Key words: tobacco smoking, COPD epidemiology

Согласно современным представлениям, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – «заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью; ограничение скорости воздушного потока является прогрессирующим и связано с патологическим воспалительным ответом лёгких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов» [79, 80].

Главная мишень ХОБЛ – органы дыхания, однако в стандартах диагностики и лечения хронической обструктивной болезни лёгких Американского торакального и Европейского респираторного обществ подчеркнуто, что заболевание носит системный характер [111, 113]. Длительное время ХОБЛ считали собирательным понятием, включающим хронический обструктивный бронхит (ХОБ), первичную эмфизему лёгких,

бронхиальную астму (БА) тяжелого течения [37, 47]; муковисцидоз, облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическую болезнь [112].

Хроническую обструктивную болезнь лёгких рассматривали и как симптомокомплекс с признаками малообратимой дыхательной недостаточности и как одну из главных составляющих группы хронических обструктивных заболеваний лёгких – ХОЗЛ (более широкий по сравнению с ХОБЛ термин). Следует подчеркнуть, что другой важнейшей составляющей ХОЗЛ является бронхиальная астма.

Основные клинические проявления ХОБЛ - кашель, выделение мокроты и одышка [1, 14, 20, 28, 36-38, 40, 45, 52, 64]. Функция внешнего дыхания при ХОБЛ характеризуется возникновением ограничений воздушного потока с прогрессирующим снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ из-за повышенного сопротивления в дыхательных путях с последующим ухудшением газообмена в лёгких [15, 19, 23, 25, 29, 34, 44, 49, 79-83, 115].¹

Известны осложнения ХОБЛ: лёгочная гиперинфляция (эмфизема лёгких), хроническая дыхательная недостаточность, вторичная лёгочная гипертензия прекапиллярного характера и хроническое лёгочное сердце, которые следует считать закономерными проявлениями естественного течения ХОБЛ.

Во время конгресса Европейского респираторного общества (ERS) в Глазго (Шотландия, 2004) вниманию ученых были представлены данные об основных причинах смертности в странах Восточной Европы в 1990 году и аналитический прогноз на 2010 год. Ожидалось перемещение ХОБЛ с восьмого на четвертое место сразу после ИБС, цереброваскулярных болезней и рака легкого (рис. 1). Во многом - это результат табакокурения, которое резко возросло среди молодежи, особенно в России и странах Восточной Европы [2, 48, 69, 70, 129].

¹ Статья подготовлена в рамках реализации аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала Высшей школы» (2009-2011 гг.), проект № 2.1.1/10173

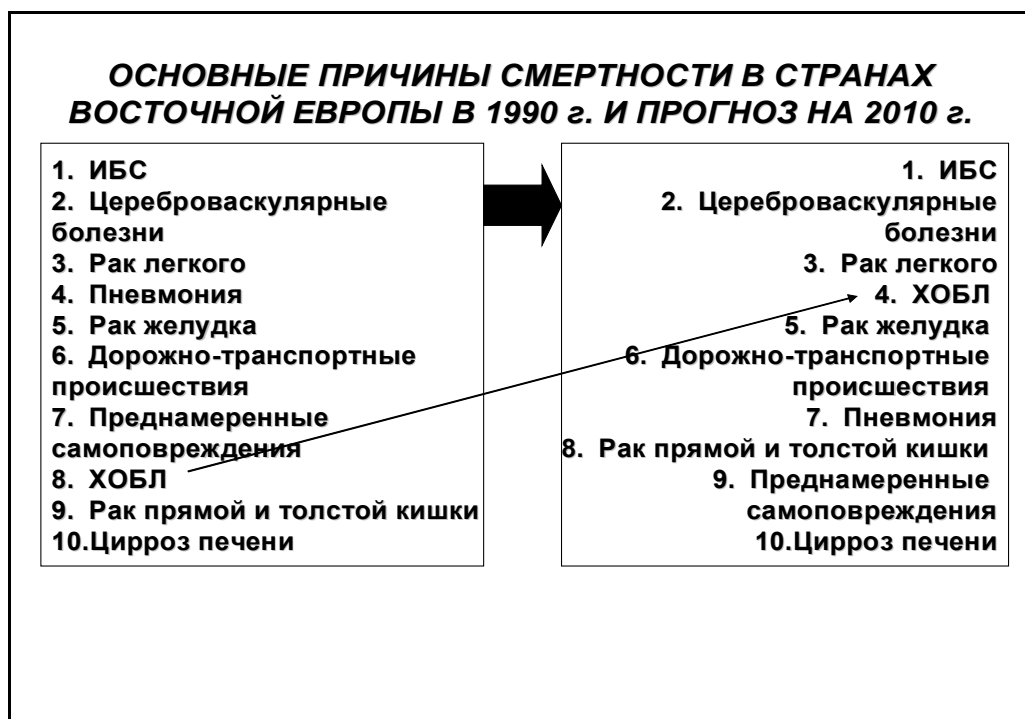


Рис. 1. Murray C.J.L., Lopes A.D. The Global Burden of Disease, 1996
Annual Congress of ERS, Glasgow, 2004

Согласно данным ВОЗ и Европейского респираторного общества к 2020 г. количество смертей от ХОБЛ может приблизиться к 6 млн. ежегодно, что выведет её с четвертого на третье место в ряду важнейших причин смертности населения.

Обсуждаемый прогноз уже стал негативной медико-социальной реальностью в России. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в России зарегистрировано 2,4 млн. больных ХОБЛ, однако результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что их число может составлять около 16 млн. человек [43]. Это связано с тем, что большинство курильщиков долгое время не обращается к врачам, в результате чего специалисты диагностируют у них ХОБЛ на поздних стадиях развития, когда самые современные лечебные программы уже не позволяют затормозить неуклонное прогрессирование заболевания. Кроме того, достаточно высока вероятность диагностических ошибок [39].

В настоящее время существуют данные, согласно которым курение уносит жизни 54% курящих мужчин и 32% курящих женщин среднего возраста [120]. В 2020 г. от ХОБЛ предположительно умрут 4,7 млн. человек, в то время как от рака легкого – 2,3 млн. [17]. Ожидается, что суммарная смертность, связанная с курением табака и ассоциированными с этой негативной социальной привычкой заболеваниями, возрастет в

мире с 4,2 млн. в 2000 г. до 10 млн. в 2025-2030 гг. [118].

Социальная значимость ХОБЛ продолжает расти, в том числе и потому, что за последнее 10-летие XX века число курильщиков в России увеличилось примерно в 10 раз [35]. В структуре основных форм заболеваний органов дыхания в России на долю ХОЗЛ приходится не менее 74% (хронический бронхит + бронхиальная астма), а заболеваемость хроническим бронхитом (ХБ) и бронхиальной астмой (БА) суммарно составляет 35% [17].

Существует четыре доказанных фактора риска хронической обструктивной болезни лёгких – курение, тяжелая недостаточность α_1 -антитрипсина, высокая запыленность и загазованность (профессиональные вредности, атмосферные поллютанты окружающей среды) и пассивное курение, особенно в детском возрасте [6, 36-37, 42, 54, 79-83, 130]. По мнению ВОЗ, Европейского и Российского респираторного обществ табакокурение (в том числе пассивное) предопределяет развитие заболевания у 80 - 90% больных ХОБЛ.

Курение табака прошло долгий исторический путь от табачного листа до сигар и сигарет и приобрело характер глобальной мировой эпидемии [22, 27, 69-70, 99, 102, 117]. Считается, что в настоящее время на нашей планете насчитывается 1,26 млрд. курильщиков. В странах Восточной Европы 30% лиц старше 15 лет являются постоянными курильщиками [32].

Табакокурение чрезвычайно широко распространено и среди будущих врачей. Так, по данным N. Tzanakis et al. (1996), курят более 30% студентов-медиков, а в прошлом курили еще около 12%. Значительную проблему представляет курение на рабочих местах [100]. Не случайно мировое сообщество 21 мая 2003 года приняло беспрецедентный в истории человечества международный документ – «Рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака», в разработке которого приняла участие и Россия.

В 2003-2010 гг. нами было проведено комплексное медико-социальное обследование 363 студентов 2-5 курсов медицинского факультета Ульяновского государственного университета [7-13, 85-87]. Изучение никотинового окружения продемонстрировало его явно «агрессивный» характер. Установлено, что даже некурящие студенты в 61% случаев постоянно контактировали с курильщиками, причем чаще всего (в 52% случаев) это происходило вне семьи и, к сожалению, довольно часто (в 33% случаев) - в семье. Общее никотиновое окружение курящих лиц приблизилось к 100% и

составило в риск-негативной подгруппе 93%, а в риск-позитивной по развитию ХОБЛ подгруппе - 95% (рис. 2).

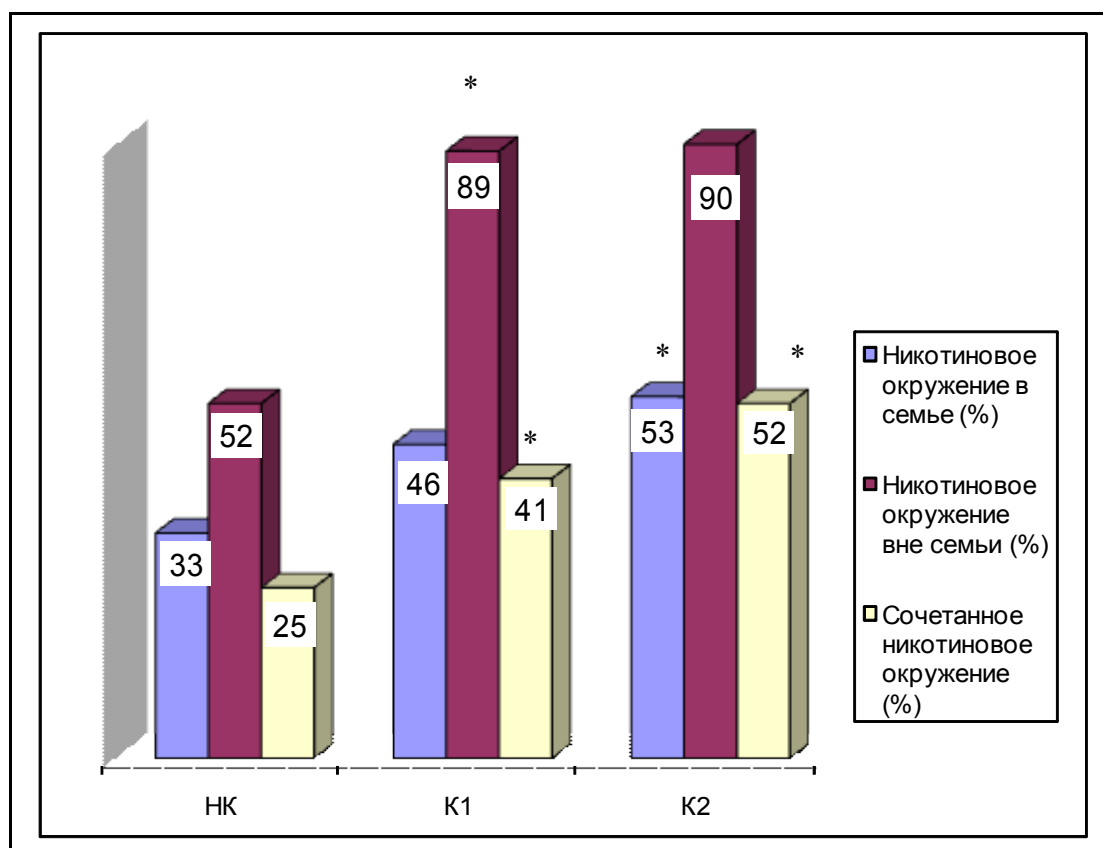


Рис. 2. Никотиновое окружение студентов-медиков.

Данные представлены в %; НК – некурящие лица; К1 - подгруппа без риска ХОБЛ ($ИК \leq 140$); К2 – подгруппа с риском ХОБЛ ($ИК > 140$); * - достоверное ($p < 0,05$) отличие видов никотинового окружения у курящих с риском ХОБЛ по сравнению с некурящими лицами

Оказалось, что активно курят не менее 32% будущих врачей, а в прошлом курили и/или эпизодически курят в настоящем еще около 24% медиков. Таким образом, общая распространенность этой негативной социальной привычки среди студентов медицинского факультета УлГУ составила 56%. При этом 69% среди курильщиков составили мужчины, а 31% - женщины.

Известно, что не менее 70% постоянных курильщиков хотели бы избавиться от этой негативной социальной привычки, однако самостоятельный отказ от курения эффективен лишь в 10% случаев [46]. Поэтому учёные многих стран мира проводят активные научные исследования по разработке наиболее эффективных методов избавления лиц, стремящихся прекратить курение, от никотиновой зависимости и

временного ухудшения лёгочных функций [42, 46, 51, 53, 58, 62-63, 66, 75-76, 87, 94, 104, 108, 109, 116, 119, 125, 127, 128].

Тем не менее, с позиций доказательной медицины, наиболее эффективными на сегодняшний день признаются лишь 2 метода лечения табачной зависимости – применение никотинсодержащих препаратов (жевательная резинка, никотиновый пластырь и ингалятор) и беседы врача, но и эти методы успешны лишь в 30-60% случаев. В диагностическом и лечебном отношении важно оценить никотиновый статус пациента, особенно индивидуальную зависимость и мотивацию к отказу от курения [46, 76-77].

Тяжелая врожденная недостаточность α_1 -антитрипсина - важнейший эндогенный фактор риска развития ХОБЛ, особенно первичной эмфиземы лёгких [90]. Но вклад этой причины в формирование хронической обструктивной болезни лёгких несравненно меньший, чем курения. К факторам риска ХОБЛ относятся: загрязнение окружающего воздуха (особенно SO_2 , NO_2), пассивное курение, респираторные вирусные инфекции, неблагоприятные социально-экономические условия, генетическая предрасположенность, гиперреактивность дыхательных путей, недоношенность, высокий уровень Ig E. Респираторная инфекция приводит к усилению хронической лёгочной симптоматики, усугублению нарушений вентиляционной функции лёгких, особенно при воздействии синцитиальных вирусов и аденовирусов. Обнаружена тесная связь между гиперчувствительностью бронхиального дерева и более частым возникновением ХОБЛ [105].

Считается, что хроническая обструктивная болезнь легких возникает при продолжительном (> 20 лет) курении у предрасположенных лиц старше 40 лет [36]. Однако не у всех курильщиков развивается ХОБЛ, а лишь у так называемых «ответчиков» примерно в 20% случаев [80, 96, 110]. При этом нарушения бронхиальной проходимости встречаются чаще - примерно у 50% активных курильщиков при достаточной продолжительности этой негативной социальной привычки [61, 96]. Патологическая «реализация» курения зависит от взаимодействия с генетическими факторами риска ХОБЛ и, возможно, связана с наследственно обусловленной индивидуальной «незащищенностью» от повреждающего действия табакокурения [60, 96].

10-20 лет ХОБЛ протекает незаметно, без клинически выраженной манифестации. Однако еще в 1974 г. Niewoehner D.E., Klienerman J., Rice D. впервые выявили воспалительные изменения периферических дыхательных путей у молодых курильщиков,

умерших от причин и заболеваний не связанных с курением. Учёные описали воспалительную инфильтрацию мононуклеарами, макрофагами и Т-лимфоцитами дыхательных бронхиол и центральных дыхательных путей при отсутствии деструкции и фиброза легочной паренхимы.

Таким образом, были выявлены начальные, обратимые функциональные нарушения при табакокурении. Эти исследования убедительно подтвердили возможность патологических изменений дыхательных путей у курильщиков задолго до появления у них развернутых симптомов ХОБЛ.

В более поздних научных изысканиях Van der Vaart H., Postma D.S., Timens W. et al. (2004) обнаружили, что даже кратковременное «острое» курение способно привести к усилению перекисного окисления липидов и увеличению процесса деградации экстрацеллюлярных матричных протеинов.

По данным Kevin W.G., Melinda M.N., Richard A.R. (2004) у молодых «практически здоровых» курильщиков в отличие от некурящих лиц в выдыхаемом конденсате возрастает хемотаксическая активность нейтрофилов, и появляются другие признаки воспаления, индуцированного табачным дымом.

Кроме того, исследования Clark K.D., Wardrobe-Wong N., Elliott J.J. (1998), выполненные на курящих волонтерах, показали, что чем выше концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе, тем более вероятны эмфизематозные изменения легочной паренхимы; а интенсивность кашля в значительной степени определяется концентрацией никотина в сигаретах.

Масштабные исследования лиц в возрасте 20-44 лет, проведенные в 48 регионах Европы (с обследованием по 1500 мужчин и женщин в каждом регионе), подтвердили прямую связь курения с респираторными симптомами хронического бронхита и ухудшением внешнего дыхания. Примечательно, что в обследованной когорте молодых лиц респираторные нарушения определялись преимущественно интенсивностью табакокурения [124].

Разработанные нами методы диагностики ранних дисфункций лёгких и сердца, ассоциированных с курением, позволили выявить у 36,2% курящих студентов медицинского факультета Ульяновского государственного университета нарушения функционального состояния пульмокардиальной системы со снижением ее адаптивных

возможностей, особенно в условиях функциональных нагрузочных проб [8, 9-13, 31, 85].

В частности, у курящих студентов с риском ХОБЛ (согласно GOLD, 2001-2005) выявлено субклиническое нарушение оксигенации крови из-за образования карбоксигемоглобина со сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево и уменьшением отдачи кислорода в ткани. В результате нарушений кислородотранспортной функции крови снизилась степень переносимой кислородной десатурации гемоглобина во время произвольной задержки дыхания в сочетании с уменьшением ее продолжительности.

При этом поддержание вентиляции легких достигалось за счет учащения дыхания и уменьшения продолжительности дыхательных пауз, а не за счет увеличения глубины дыхания, что физиологически неблагоприятно. Однако активизация респираторной системы не привела к восстановлению оксигенации крови [7, 9, 10]. Для поддержания адекватного кислородного гомеостаза увеличился перенос кислорода в ткани, но максимальное потребление кислорода при физической нагрузке у курящих медиков осталось сниженным по сравнению с некурящими лицами. Таким образом, адаптация сердечно-сосудистой системы к табакокурению также оказалась не вполне эффективной.

Разработана оригинальная математическая модель и диагностическая схема для выявления ранних дисфункций пульмокардиальной системы, возникающих в том числе у начинающих курильщиков молодого возраста [7, 8, 10, 31, 85], которые продемонстрировали значительное снижение так называемого респираторно-газового индекса (РГИ - данный термин и методика проведения функциональной нагрузочной пробы для определения РГИ предложены Гноевых В.В.) у курящих студентов-медиков, особенно с 0 стадией риска развития ХОБЛ (сочетание курения и кашля при отсутствии спирометрических нарушений) по классификации GOLD, 2001-2005. Доказано, что респираторно-газовый индекс интегрально отражает функциональное состояние пульмокардиальной системы во время произвольной задержки дыхания на вдохе (рис. 3).

Проведённые нами исследования (2010-2011 гг.) морфофункциональных характеристик циркулирующего пула эритроцитов с помощью метода Культера показали, что табакокурение в ответ на дополнительное снижение оксигенации крови приводит у больных ХОЗЛ к компенсаторному усилению гемоглобинообразования, способствует анизоцитозу, увеличению объёма эритроцитов с более высоким содержанием в них гемоглобина, увеличению гематокрита.

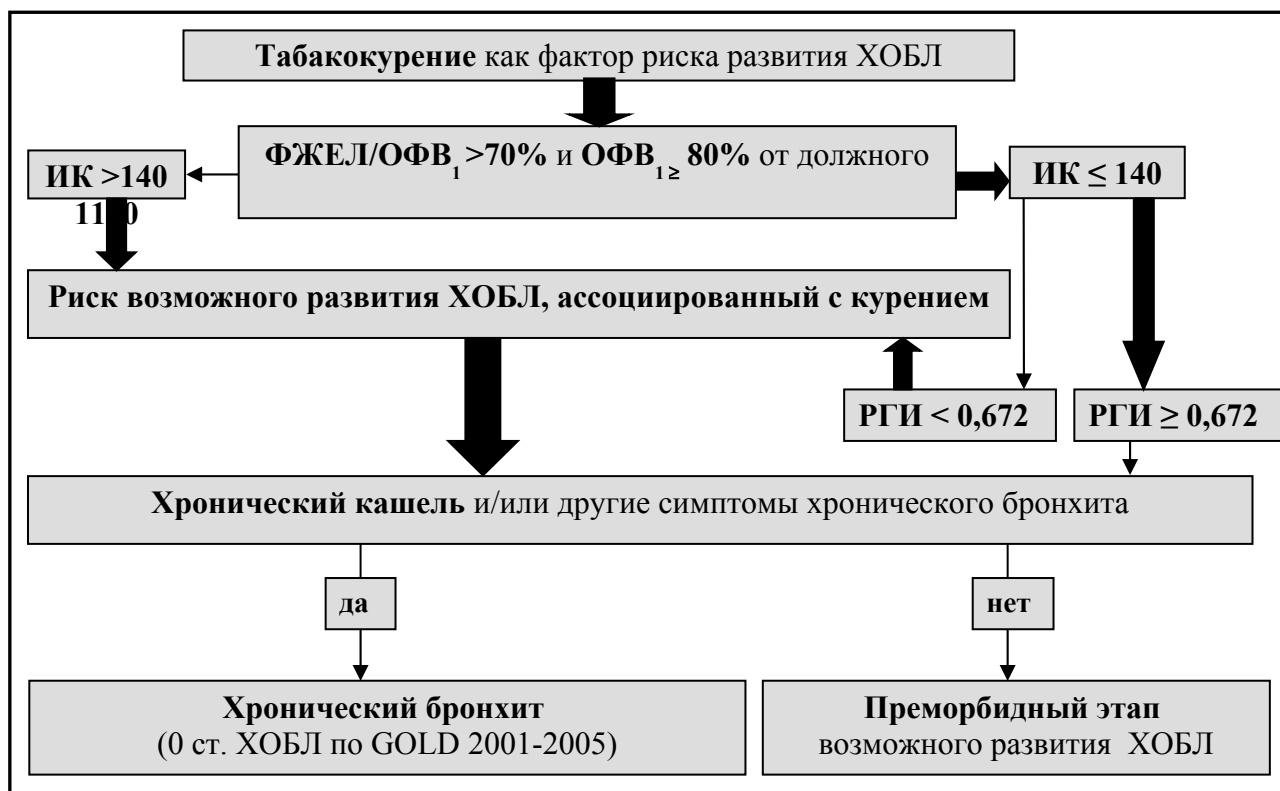


Рис. 3 Схема раннего выявления ХОБЛ

Связь между курением и ХОБЛ многократно доказана, хроническая обструктивная болезнь лёгких у курильщиков развивается примерно в 6 раз чаще, чем у некурящих лиц. Существует прямая зависимость между количеством выкуриваемых сигарет и скоростью снижения вентиляционной функции лёгких. У курильщиков максимальные показатели смертности от ХОБЛ, у них быстрее развиваются необратимые обструктивные изменения функции дыхания, нарастают одышка и другие проявления болезни [3, 4, 16, 18, 21, 24-26, 30, 33, 41, 56-57, 59, 69-70, 79-83, 92, 95, 97-98, 117, 120].

Сравнение особенностей поражения органов дыхания у курильщиков с развившейся и неразвившейся хронической обструктивной болезнью лёгких показало, что в случае табакокурения без последующего возникновения ХОБЛ изменения ограничиваются неспецифической воспалительной клеточной инфильтрацией с умеренными функциональными нарушениями органов дыхания без поражения лёгочной паренхимы (рис. 4). Имеются данные, согласно которым табакокурение у «практически здоровых» молодых лиц с риском развития ХОБЛ, с одной стороны, негативно влияет на функциональное состояние пульмокардиальной системы, а с другой, субъективно приводит к ощущению более высокого качества жизни [12, 13].

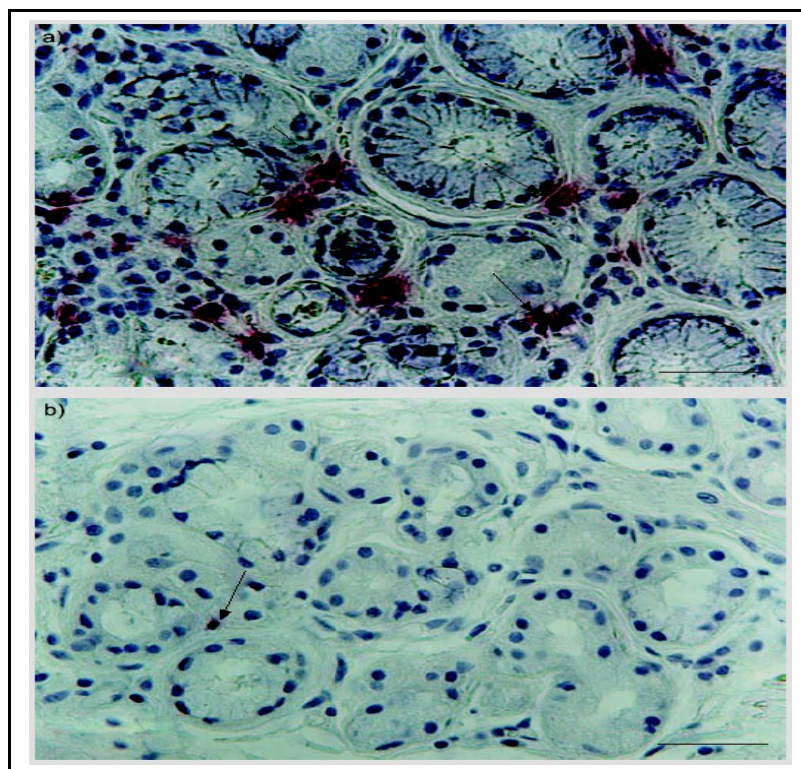


Рис. 4. Особенности нейтрофильной инфильтрации бронхиальных желез у курильщиков с ХОБЛ (а) и без ХОБЛ (б)

Стрелками обозначены нейтрофилы с повышенной активностью нейтрофильной эластазы

По данным «Management of Chronic Obstructive Pulm. Disease».

Eur. Respir. Mon. 38, 2006

Выделение согласно рекомендациям GOLD (2001-2005), вплоть до 2006 г., 0 стадии ХОБЛ позволило провести интереснейшие эпидемиологические исследования, которые продемонстрировали высокую распространённость хронической обструктивной болезни лёгких среди лиц молодого возраста, у которых наличие ХОБЛ считалось скорее исключением, чем правилом. В 2004 году в журнале *Thorax* были опубликованы результаты исследований De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. 18 000 молодых (от 20 до 44 лет) европейцев, согласно которым у 11,8% респондентов (особенно с интенсивностью курения ≥ 15 пачка/лет) имелись признаки 0 стадии, у 2,5% - I и у 1,1% - II-III стадий ХОБЛ. Примечательно, что только прогрессирование заболевания вызывало у обследованных желание прекратить курение, у лиц же с 0 стадией ХОБЛ данный феномен отсутствовал.

Известно, что интенсивно курящие лица попадают в зависимость от этой негативной привычки в 11-13 лет [106], при этом почти 90% активных курильщиков

знакомятся с табаком до 18-летнего возраста. Распространённость табакокурения среди молодых лиц 20-44-летнего возраста в различных регионах мира в начале XXI века колебалась от 20,1 до 56,9%, составляя, в среднем, 40%. Считается, что в мире активно курят 7% 10-летних и примерно 15% 15-летних подростков [55, 65, 69, 70]!

Ежегодное снижение ОФВ₁ у некурящих здоровых лиц старше 35 лет составляет 30 мл в год, а у бывших и настоящих курильщиков превышает 35 и 43-44 мл в год соответственно. При сочетанном воздействии курения, профессиональных вредностей и раздражителей темп снижения ОФВ₁ становится более существенным, однако негативное действие табака при этом не исчезает [5, 91,].

Выраженное негативное влияние курения на продолжительность жизни убедительно иллюстрируют результаты уникальных эпидемиологических исследований Richard Doll et al. (1954, 1994, 2004), которые на протяжении 50 лет анализировали заболеваемость, смертность и выживаемость 34439 британских врачей (рис. 5). Оказалось, что продолжительность жизни курящих врачей Великобритании на 10 лет меньше, чем у некурящих, а отказ от курения в возрасте 60, 50, 40 и 30 лет «возвращает» 3, 6, 9 и 10 лет жизни соответственно. На рис. 5 представлена выживаемость курящих и некурящих британских врачей от 35 до 100-летнего возраста, родившихся в 1900-1930 годах. Существенное различие показателей выживаемости возникает в 60 лет и продолжает нарастать вплоть до 80-90-летнего возраста.

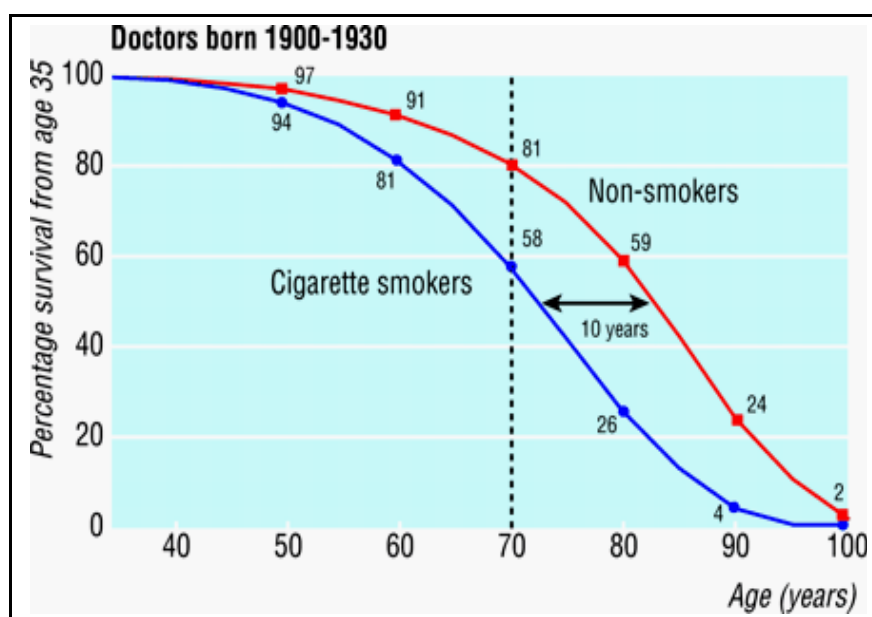


Рис. 5. Выживаемость британских врачей от 35-летнего до 100-летнего возраста в зависимости от курения табака (R. Doll et al., 2004)

По данным Fletcher C., Peto R. (1977) прекращение курения увеличивает продолжительность жизни, а продолжение и активизация курения - сокращает (рис. 6). Об этом говорят результаты и других многочисленных исследований [88, 89, 103,107].

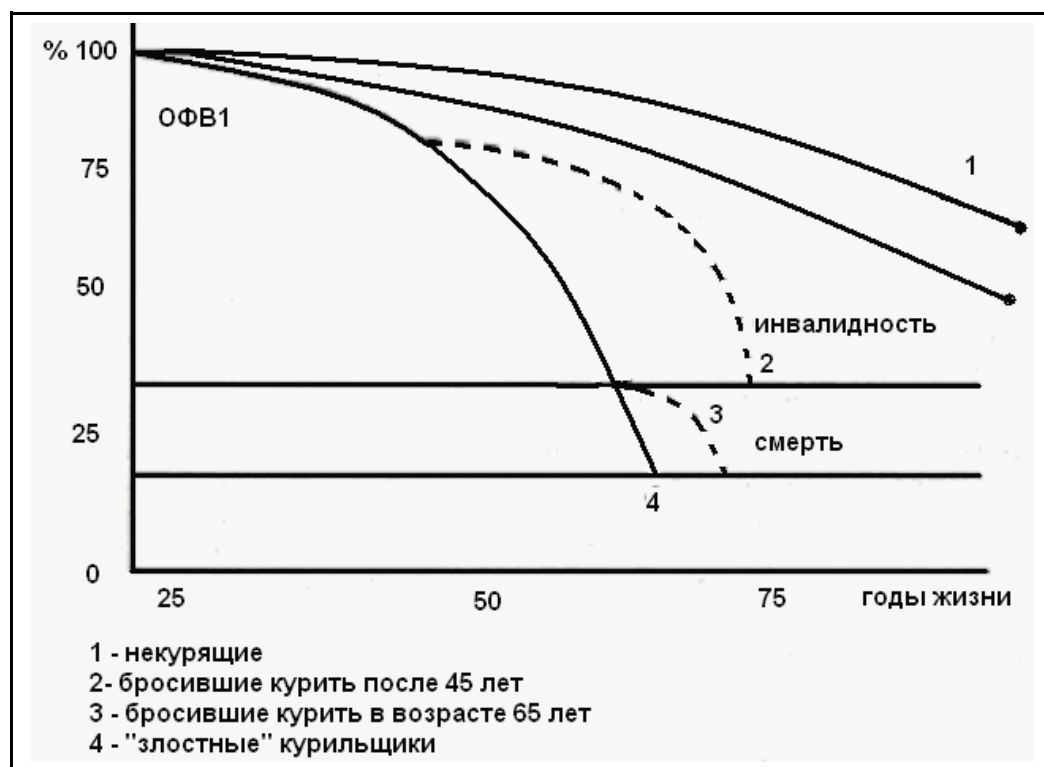


Рис. 6. Влияние курения на продолжительность жизни курящих и бросивших курить мужчин с ХОБЛ (Fletcher C., Peto R. et al., 1977)

Таким образом, анализ научной литературы подтверждает ведущую роль табакокурения в эпидемиологии хронической обструктивной болезни лёгких.

Список литературы.

1. Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких. Роль поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции//Пульмонология, 2004.-т. 14.-№6.-101-110;
2. Андреева В.М. Дифференцированный эколого-физиологический подход к диагностике и коррекции дизадаптаций, отягощённых табакокурением при информационной нагрузке в ВУЗе//Автореферат дисс. на соискание уч. степени к. б. н., Ульяновск, 2006.-22 стр.;

3. Антонов Н.С. Клинические примеры применения форадила во время отказа от курения/Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова//Приложение к журналу “Consilium Medicum”, 2005.-т. 7.-№1;
4. Бримкулов Н.Н. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких/Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников//Пульмонология, 2003.-т. 13.-№3.-20-24;
5. Вострикова Е.А. Курительный статус организованного населения промышленного центра/Е.А. Вострикова, А.Г. Осипов, Л.О. Багрова и др. //Пульмонология, 2005.-т. 15.-№2.-78-83;
6. Гамбарян М.Г. Изучение взаимосвязей факторов риска хронической обструктивной болезни лёгких и оптимизация её профилактики: управление риском, связанным с курением табака. Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук, Москва, 2002.-197 с.;
7. Гноевых В.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Издание для практикующих врачей и исследователей: монография.-Ульяновск: УлГУ, 2007.-ISBN 978-5-88866-276-2.-174 стр.;
8. Гноевых В.В. Разработка респираторно-газового индекса для экспресс-оценки обоснованности назначения лечения больным хронической обструктивной болезнью лёгких/В.В. Гноевых, М.В. Рудкевич//Обозрение прикладной и промышленной математики, 2003.-т. 10.-вып. 1.-135-136;
9. Гноевых В.В. Эффективность адаптации респираторной системы к курению у студентов медицинских вузов при никотинассоциированном риске хронической обструктивной болезни лёгких//Пульмонология, 2005.-т.15.-№3.-69-73;
10. Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотинассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ//Пульмонология, 2007.-№2.-63-67;
11. Гноевых В.В. Медико-социальные последствия табакокурения у будущих врачей с никотинассоциированным риском хронической обструктивной болезни лёгких/В.В. Гноевых, В.И. Горбунов, В.А. Семенов и др. //Проблемы управления здравоохранением, 2006.-№3.-С. 50-56;
12. Гноевых В.В. Никотинассоциированные особенности качества жизни у больных бронхиальной астмой молодого возраста/В.В. Гноевых, В.А. Семенов, Е.А.

Шалашова//Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Серия «Медицинские науки», 2006. - № 1 (22).-81-91;

13. Гноевых В.В. Гендерные особенности адаптации пульмо-кардиальной системы к табакокурению среди будущих врачей//Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Серия «Медицинские науки», 2007.-№ 1(28).-62-73;

14. Емельянов А.В. Актуальные вопросы лечения хронической обструктивной болезни лёгких стабильного течения//РМЖ, 2005.-т.13.-№21.-1386-1393;

15. Зарембо И.А. Ведение больных хронической обструктивной болезнью лёгких//РМЖ, 2004.-т. 12.-№24.-362-368;

16. Заридзе Д.Г. Курение - основная причина высокой смертности россиян/ Д.Г. Заридзе, Р.С. Карпов, С.М. Киселева и др.//Вестник РАМН, 2002.- №9.-40-45;

17. «Здоровье лёгких в Европе»: факты и цифры. Адаптированная версия “White Book”/пер. А.Г. Чучалина, Н.С. Антонова, Е. Корягиной, 2003;

18. Ивчик Т.В. Факторы риска хронической обструктивной болезни лёгких/ Т.В. Ивчик, А.Н. Кокосов, Е.Д. Янчина и др.//Пульмонология, 2003.-т. 13.-№3.-6-15;

19. Калманова Е.Н. Исследование респираторной функции и функциональный диагноз в пульмонологии/Е.Н. Калманова, З.Р. Айсанов//РМЖ.-2000.-т.8.-№12.-510-514;

20. Комаров Ф.И. Одышка и удушье/ Ф.И. Комаров, И.Г. Даниляк, В.Г. Алексеев, А.И. Синопальников//Клиническая медицина, 1996.-№8.-64-67;

21. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни лёгких, вызванной курением табака. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития РФ №2002/154. М., 2003;

22. Левшин В.Ф. Проблема табакокурения и пути её решения. В книге «Курение или здоровье России? Серия докладов по политике в области охраны здоровья населения «Здоровье для всех – всё для здоровья» под ред. А.К. Дёмина.-М: 1996;

23. Лещенко И.В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких/И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова//Пульмонология, 2005.т.15-№3.-101-111;

24. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ): диагностика и лечение//Consilium Medicum, 2004.-т.6.-№1;

25. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: диагностика и лечение//Врач, 2002.-3.-3-5;

26. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: терапия при стабильном течении//Consilium Medicum, 2006.-т.8.-№3.-66-70;
27. Оганов Р.Г. Влияние курения на смертность от хронических неинфекционных заболеваний по результатам проспективного исследования/Г.Г. Оганов, А.Д. Деев, Г.С. Жуковский//Проблемы профилактики заболеваний и укрепления здоровья, 1998.-№3.-13-15;
28. Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус. Официальный документ Американского торакального общества//Пульмонология, 2005.-т. 15.-№2.-9-36;
29. Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. ОСТ ПВБ. М., 2003.-241 с.;
30. Ракита Д.Д. Влияние курения на течение хронической обструктивной болезни лёгких//Дисс. на соискание уч. ст. канд. мед.наук, Рязань, 2004.-124 с.;
31. Рудкевич М.В. Стохастическая имитационная модель одного механизма пульмокардиальной системы//Автореферат дисс. на соискание уч. степени к. ф.-м. н., Ульяновск, 2005.-15 стр.;
32. Сахарова Г.М. Лечение табачной зависимости/Г.М. Сахарова, А.Г. Чучалин //Пульмонология, 2001.-т. 9.-№5.-168-172;
33. Синопальников А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни лёгких/А.И. Синопальников, А.Г. Романовских//Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2006.-№3.-15-22;
34. Согласованное заявление Европейского Респираторного общества (ERS). Оптимальная оценка и лечение хронической обструктивной болезни лёгких. Спец. прил.//РМЖ, 1998.-т.2.-№ 3
35. Ткаченко Г.Б. О ситуации, связанной с курением табака в России//Нижегород. мед. журн., 1998.-№1.-7-10;
36. ХОБЛ: руководство по диагностике и лечению. Практическое руководство для врачей. Федеральная программа, второе изд., М., 2004;
37. Хронические обструктивные болезни лёгких. Федеральная программа/ З.Р. Айсанов, А.Н. Кокосов, С.И. Овчаренко и др. //РМЖ, 2001.-т.9.-№1.-9-35;
38. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Практическое руководство для врачей/Под ред. А.Г. Чучалина.-М.: ООО «Колор Ит Студио», 2004.- 64с.;

39. Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии//Пульмонология, 2005.- т. 15.-№3.-5-10;
40. Чикина С.Ю. Внелабораторная оценка одышки и функционального статуса при бронхолегочной патологии (обзор литературы)//Пульмонология, 2004.-т. 14.-№5-98-108;
41. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М., 2003;
42. Чучалин А.Г. Болезни лёгких курящего человека//Терапевтический архив, 1998.- т. 70.-№3.-5-13;
43. Чучалин А.Г. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей/А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. М., 2005.-37 с.;
44. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни лёгких. М., 2001;
45. Чучалин А.Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты// Пульмонология, 2004.-т. 14.-№5.-6-16;
46. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости/ А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, К.Ю. Новиков//РМЖ, 2001.-т.9.-№21.-904-911;
47. Чучалин А.Г. Функциональный диагноз у больных хронической обструктивной болезнью лёгких/А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова//Хронические обструктивные болезни лёгких. Под ред. А.Г. Чучалина. М: Бином, 1999.-130-144;
48. Шалашова Е.А. Диагностика ранних изменений функционального состояния кардио-респираторной системы у больных бронхиальной астмой //Автореферат дисс. на соискание уч. степени к. м. н., Ульяновск, 2006.-24 стр.;
49. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. М., 2003;
50. Штрюб Г. Ловушки, в которые можно угодить при лечении бронхиальной астмы//Лечащий врач, 1998.-№4.-4-7;
51. Abbot N.C. Hypnotherapy for smoking cessation/ N.C. Abbot, L.F. Stead, A.R. White et al.//Cochrane Database Syst. Rev., 2000.-2.-CD001008;
52. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: A Consensus Statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999.- 159.-321-40;
53. Anthonisen N.R. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study/ N.R. Anthonisen, J.E. Connett, J.P. Kiley et al.//JAMA, 1994.-272.-1497-1505;

54. Anto J.M. Epidemiology of chronic pulmonary disease/J.M. Anto, J. Sunyer, P. Vermeire et al.//Eur Respir. J., 2001.-17(5).-982-994;
55. Arno P. Tobacco Industry Strategies to Oppose Federal Regulation/P. Arno, A. Brandt, L. Gostin et al.//JAMA, 1996.-Vol. 275.-16.-1258-1262;
56. Bakke P.S. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: A Norwegian Community Study/ P.S. Bakke, R. Hanoa, A. Gulsvik//Am. J. Epidemiol., 1995.-141.-1080-1088;
57. Bakke P.S. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation of occupational title and exposure to some airborne agents/ P.S. Bakke, V. Baste, R. Hanoa et al.//Thorax, 1991.-46.-863-870;
58. Balfour D. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders/ D. Balfour, K.O. Fagerstrom//Pharmacology & Therapeutics, 1996.-72.-51-58;
59. Barta M. COPD and tobacco smoke//Monaldi Arch. Chest Dis., 2005.-Vol.63(4).-213-25;
60. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms//Pharmacogenetics, 1991.-1.-102-106;
61. Burchiel C.M. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function/C.M. Burchiel, E.B. Marcus, D. Curb et al.//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995.-151.-1778-1785;
62. Campbell I.A. Overview of doctor intervention//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004. [http:// www.ersnet.org/ ers/lr/browse/ default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
63. Campbell I.A. Smoking and medical education//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-[http:// www.ersnet.org/ ers/lr/browse/ default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
64. Cerveri I. Chronic cough and phlegm in young adults/I. Cerveri, S. Accordini, A. Corsico//Eur. Respir. J., 2003.-22.-413-417;
65. Cerveri I. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults/I. Cerveri, S. Accordini, G. Verlato et al.//Eur Respir J, 2001.-18.-85-92;
66. Ciobani M. Polyaddictions Part II//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-[http:// www.ersnet.org/ ers/lr/browse/ default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848)

67. Ciobani M. Smoking cessation in patients with respiratory disorders//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-
<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>
68. Clark K.D. Cigarette smoke inhalation and lung damage in smoking volunteers/ K.D. Clark, N. Wardrobe-Wong, J.J. Elliott //Eur Respir J, 1998.-12(2).-395-399;
69. Dagli E. The world tobacco epidemic//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-[http:// www.ersnet.org/ ers/lr/browse/ default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
70. Dagli E. Women and tobacco//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;
71. De Marco R. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages/R. De Marco, S. Accordini, I. Cerveri et al.//Thorax, 2004.-59(2).-120-125;
72. Doll R. The mortality of doctors in relation to their smoking habits/R. Doll, A.B. Hill//BMJ, 1954.-1451-1455;
73. Doll R. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors/R. Doll, R. Peto, K. Wheatley et al.//BMJ, 1994.-309.-901-911;
74. Doll R. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors/R. Doll, R. Peto, J. Boreham et al.//BMJ, 2004.-328.-1519-1528;
75. Fagerstrom K.O. Addiction to nicotine//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-[http:// www.ersnet.org/ ers/lr/browse/ default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
76. Fagerstrom K.O. Nicotine replacement therapy//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-[http:// www.ersnet.org/ers/ lr/browse/default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
77. Fagerstrom K. Nicotine addiction and its assessment/ K. Fagerstrom, T.F. Heatherthorn, L.T. Kozlowsky //Ear. Nose Throat J., 1991.-69.-763-768;
78. Fletcher C. The natural history of chronic airflow obstruction/C. Fletcher, R. Peto//Br. Med. J., 1977.-1.-1645-1648;
79. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2006;
80. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop)

81. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2004;

82. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute: updated 2003 (www.gold.copd.com);

83. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI / WHO Workshop report. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute: April 2001. NIH Publication №2701/-1-100;

84. Gnoevykh V. Functional effectiveness of respiratory system adaptation to smoking among medical students with COPD hazard/V. Gnoevykh, V. Valzev // Eur. Respir. J., Sept. 2005.-V 26(Suppl. 49).-60s;

85. Gnoevykh V. New markers of early functional disorders in healthy smokers/V. Gnoevykh, A. Butov, M. Rudkevich et al.// Eur. Respir. J., Sept. 2004.-V 24(Suppl. 48).-S249-250;

86. Gnoevykh V.V. The “gas-respiratory” index and chronic obstructive pulmonary disease// Eur. Respir. J., Sept. 2003.-V 22(Suppl. 45).-276s;

87. Gourlay S. Clonidine for smoking cessation/ S. Gourlay, L. Stead, N. Benowitz //Cochrane Database Syst. Rev., 2004.-3.-CD000058;

88. Hausteин K.O. Tobacco or health? Spring, 2003;

89. Hill S.E. Mortality among "never smokers" living with smokers: two cohort studies, 1981-4 and 1996-9/ S.E. Hill, T.A. Blakely, I. Kawachi et al.//BMJ, 2004.-328.-988-989;

90. Janus E.D. Smoking, lung function, and alpha₁-antitrypsin deficiency/ E.D. Janus, N.T. Phillips, R.W. Carrell //Lancet, 1985.-1.-152-154;

91. Kauffmann F. Twelve years spirometric changes among Paris area workers/ F. Kauffmann, D. Drouet, J. Lellouch et al.//Int. J. Epidemiol., 1979.-8.-201-212;

92. Kerstens H.A.M. Decline of EFV1 by age and smoking status: facts, figures and fallacies/H.A.M. Kerstens, B. Rijcken, J.P. Schouten et al.//Thorax, 1997.-52.-820-827;

93. Kevin W.G. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers/ W.G. Kevin, M.N. Melinda, A.R. Richard//Chest, 2004.-125.-22-26;

94. Lancaster T. Silver acetate for smoking cessation/T. Lancaster, L.F. Stead//Cochrane Database Syst. Rev., 2000.-2.-CD000191;
95. Lindstrom M. Smoking, respiratory symptoms and diseases/ M. Lindstrom, J. Kotaniemi, E. Jonson et al.//Chest, 2001.-119.-852–861;
96. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Eur. Respir. Monograph 38/Edited by Siafakas N.M.//European Respiratory Society J, 2006.-V. 11.-475 pp.;
97. Mannino D.M. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity//Chest, 2002.-5(Suppl):121S-126S;
98. Mannino D.M. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease/ D.M. Mannino, G. Watt, D. Hole et al.//Eur. Respir. J., 2006.-27.-627-643;
99. Mihaltan F. From the tobacco plant to cigarettes/F. Mihaltan, I. Munteanu //ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-
<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;
100. Nemery B. European legislation and smoking on the workplace//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-
<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;
101. Niewoehner D.E. Pathological changes in the peripheral airways of young cigarette smokers/D.E. Niewoehner, J. Kliererman, D. Rice//N. Engl. J. Med., 1974.-291.-755-758;
102. Osinubi O.Y.O. Tobacco in the workplace/ O.Y.O. Osinubi, J. Slade //Occupational Medicine: State of the Art Reviews, 2002.-17.-137-158;
103. Prescott E. Gender difference in smoking effects of lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study/ E. Prescott, A.M. Bjerg, P.K. Andersen et al.//Ibid, 1997.-10(4).-822-827;
104. Ragout N.A.S. Treatment of tobacco use and dependence//N. Engl. J. Med., 2000.-346(7).-506-512;
105. Ramírez-Venegas A. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco/A. Ramírez-Venegas, R.H. Sansores, R. Pérez-Padilla//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2006.-Vol.173(4).-393-397;
106. Respiratory Diseases in Women. European Respiratory Monograph 25/Edited by Buist S., Mapp C.E., European Respiratory Society J., 2003.-V. 8.-241 pp.;
107. Rijcken B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic pulmonary disease/B. Rijcken, J. Britton //Eur. Respir. Monograph., 1998.-3(7).-41-73;

108. Royal College of Physicians. Nicotine addiction in Britain. London. Royal College of Physicians, 2000
109. Shiffman S. Nicotine delivery systems: How far has technology come?/S. Shiffman, R. Fant, J. Gitchell et al.//Am. J. of Drug Delivery, 2003.-1.-113-124;
110. Siafakas N.M. Few smokers develop COPD. Why?/ N.M. Siafakas, E.G. Tzortzaki//Respir. Med., 2002.-96.-615-624;
111. Spurzem J.R. Pathogenesis of COPD/J.R. Spurzem, S.I. Rennard //Semin. Respir. Crit. Care Med., 2005.-Vol.26(2).-142-153;
112. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement//Amer. J. Respir. Crit. Care Med.-1995.-152.-77-120;
113. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper/B.R. Celli, W. Mac Nee and committee members//Eur. Respir. J., 2004.-23.-932-946;
114. Stover D.E. Women, smoking and lung cancer//Chest, 1998.-113.-1-2;
115. Sutherland E.R. Management of chronic obstructive pulmonary disease/E.R. Sutherland, R.M. Cherniack//N. Engl. J. Med., 2004.-350.-2689-2697;
116. Sweeny C.T. Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: Rationale, efficacy and tolerability/ C.T. Sweeny, R.V. Fant, K.O. Fagerstrom et al.//CNS Drugs, 2001.-15.-453-467;
117. The ASPECT Consortium. Tobacco or Health in the European Union. Past, present and future. Luxembourg. Office for Official Publications of the European Communities, 2004.-290 pp.;
118. The Tobacco Atlas. WHO, 2002;
119. Tonnesen Ph. Others interventions in smoking//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-[http:// www.ersnet.org/ ers/lr/browse/ default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
120. Trofor A. ABC of health disorders related to tobacco use and passive smoking//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;
121. Trofor A. Health disorders related to tobacco use and passive smoking//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004.-<http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848>;

122. Trofor A. Polyaddictions Part I//ERS Learning Resources: Smoking cessation, Bucharest, 2004. - [http : // www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=1848);
123. Tzanakis N./ N. Tzanakis, T. Papadopoulis, M. Koziraky et al.//Eur. Resp. J., 1996.-Vol. 9, Suppl.-261;
124. Urrutia I. Smoking habit, respiratory symptoms and lung function in young adults/I. Urrutia, A. Capelastegui, J.M. Quintana, et al. and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey//The Eur. J. of Public Health, 2005.-15(2).-160-165;
125. Van der Meer R.M. Smoking cessation for COPD/R.M. Van der Meer, E.J. Wagena, R.W. Ostelo//The Cochrane Library.-Issue 2.-Oxford, 2003;
126. Van der Vaart H. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers/H. Van der Vaart, D.S. Postma, W. Timens et al.//Respir. Res., 2005.-Vol. 6.-22;
127. Wennike P. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up/ P. Wennike, T. Danielsson, B. Landfeldt et al.//Addiction, 2003.-98.-1395-1402;
128. White A.R. Acupuncture for smoking cessation/ A.R. White, H. Rampes, E. Ernst//Cochrane Database Syst. Rev., 2002.-2.-CD000009;
129. World Health Organization - Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva, WHO, 1998;
130. Zock J.P. Occupation, chronic bronchitis and lung function in young adults. An international study/J.P. Zock, J. Sunyer, M. Kogevinas//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001.-163(7).-572-577