

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-036.12-02

*Т.В.Ивчик, А.Н.Кокосов, Е.Д.Янчина, Н.Е.Ходжаянц, Г.И.Разоренов,
Е.А.Киселева, Л.Н.Карлова*

ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание с полигенным характером наследования (много генов, много факторов внешней среды) — относится к группе экологически зависимых болезней органов дыхания. В этом определении подчеркивается роль наследственного предрасположения и воздействия поллютантов окружающей среды (в сложном взаимодействии) как в развитии болезни, так и ее прогрессирования. Поэтому факторы риска возникновения хронического обструктивного бронхита и эмфиземы легких следует подразделять на 2 большие группы.

Первая группа (экзогенные факторы, или факторы окружающей среды) включает такие вредные привычки человека, как табакокурение, злоупотребление алкоголем, наркотики и др., а также поллютанты окружающей среды (диоксида серы, азота, озон, черный дым и т.п.). К экзогенным факторам относят также социально-экономический статус пациента, профессиональный фактор, особенности питания. Аденовирусную инфекцию и дефицит витамина С в пище мы также рассматриваем как возможные предрасполагающие экзогенные факторы риска.

Вторую группу составляют факторы, которые обусловлены индивидуальными особенностями организма: низкая масса тела при рождении, респираторные инфекции в детстве, генетические факторы, включая семейный анамнез и ассоциацию ряда генетических маркеров с заболеванием.

Наследственное предрасположение из ряда предполагаемых ([56]; GOLD) переходит в высоковероятный фактор риска [1].

I. Экзогенные факторы

Табакокурение (активное). Табакокурение является наиболее агрессивным фактором риска, но проходит значительный период времени, иногда более 10–15 лет, прежде чем клинические проявления ХОБЛ дадут основания человеку осознать болезнетворную силу табакокурения [12].

В Американском хирургическом отчете о влиянии курения на здоровье за 1988 г. на основе обобщения 2500 научных работ сделаны выводы, позволившие приравнять сигареты и другие формы табака к наркотикам, а никотин к препаратам, вызывающим развитие наркомании. Фармакологические и поведенческие процессы, определяющие табачную наркоманию, схожи с аналогичными процессами при наркомании, вызванной героином и кокаином.

В России табакокурение очень распространено и число курящих продолжает расти. Эпидемиологические исследования по курению в России свидетельствуют, что в среднем около 70% населения подвержены этой вредной привычке, а среди жителей сельской местности их количество достигает 80% [9]. При анализе выборки населения старше 15 лет с учетом пола эти показатели составляют 63,2% у мужчин и 9,7% у женщин [13]. В среднем по стране за последние 10 лет число курильщиков возросло на 14% [7]. Распространенность курения увеличивается с возрастом, достигая максимума к 35 годам у мужчин (70,5% случаев). Среди женщин старше 55 лет табакокурение распространено в среднем в 3% случаев; приводятся сведения о том, что женщины более чувствительны к вредному влиянию табачного дыма при формировании ХОБЛ, чем мужчины [50]. В нескольких независимых популяционных исследованиях в Дании (13 897 человек, продолжительность наблюдений 7–16 лет) подтвердилось, что у курящих женщин ежегодное снижение ОФВ₁ превышало таковое у мужчин (10,5 и 8,4 мл соответственно) [51]. В целом, когда в исследованиях учитывалось количество выкуриваемых сигарет, снижение показателя ОФВ₁ было дозозависимым [52]. Лица, продолжающие курить в течение всей жизни, имеют более низкие показатели легочной функции, что приводит к уменьшению продолжительности жизни [38,50,53].

Тревогу вызывает растущая распространенность табакокурения среди детей школьного и особенно подросткового возраста. Дети делают первые попытки закурить в возрасте 8–10 лет [9].

Факторы риска развития ХОБЛ

Степень достоверности	Экзогенные факторы	Эндогенные факторы (индивидуальные, наследственное предрасположение)
Роль факторов доказана	Активное курение Некоторые профессиональные вредности	Дефицит α_1 -ингибитора протеиназ
Высокая вероятность	Курение: пассивное, курение матери во время беременности Загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений Профессия Социально-экономический статус (бедность) Питание соль (поваренная), поли-ненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты	Низкая масса тела при рождении Респираторные инфекции в детстве Высокий уровень IgE Гиперреактивность дыхательных путей Выраженность обратимого компонента обструкции Семейный анамнез
Роль фактора предполагается	Аденовирусная инфекция	Генетическая предрасположенность

В России рост табакокурения, возможно, связан со стрессовыми ситуациями последних лет и недостаточным вниманием к этой проблеме со стороны медицинской общественности и органов здравоохранения, отсутствием серьезных медицинских, научных и социальных программ (мероприятий) по антитабачной пропаганде.

Почему табакокурение относится к агрессивным факторам риска и возникновения ХОБЛ? Ответ на этот вопрос необходимо искать в химическом составе табачного дыма. При табакокурении в дыхательные пути человека поступают как газообразные элементы, так и элементы твердой фазы табачного дыма. Среди газообразных соединений имеются формальдегид, бензпирен и другие канцерогенные вещества. Элементы твердой фазы представлены соединениями кадмия, никеля, полония и некоторых других тяжелых металлов. Основной субстанцией, вызывающей привыкание к курению табака, является никотин. Развитие зависимости от табакокурения обусловлено способностью никотина воздействовать на центральные холинергические структуры гипоталамической области и, таким образом, оказывать влияние на эмоциональный настрой курящего человека. Под влиянием никотина формируется целый комплекс депрессивных реакций, которые особенно остро проявляются в период отказа от курения. Синдром абстиненции может проявиться тяжелым депрессивным состоянием. Необходимо подчеркнуть, что в понятие "болезни курящего человека" в последнее время включены не только изменения со стороны психоэмоциональной сферы человеческой деятельности, но также и болезни органов дыхания,

желудочно-кишечного тракта сердечно-сосудистой, эндокринной систем [9,10].

Научные исследования, проводимые в последние годы особенно активно, позволили установить, что при индексе курящего человека, превышающем число 120 (количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, умноженное на число месяцев в году, в течение которых человек курит), как правило, появляются симптомы ХОБЛ. Желательно, чтобы врач вносил в историю болезни индекс курящего человека, по которому можно судить о курении как о факторе риска возникновения болезни у каждого больного. К "злостным" курильщикам относятся лица, имеющие индекс 240 (человек выкуривает в день 20 сигарет и курит круглый год). Существует и другая расчетная формула, которая учитывает стаж курящего человека и выражается через формулу пачка/лет, т.е., если стаж курения составляет 20 лет, и в день человек выкуривает пачку сигарет, то его индекс составляет 20 пачка/лет.

Табакокурение (пассивное). Многочисленными исследованиями было установлено, что пассивное, или принудительное курение, — вдыхание загрязненного табачным дымом воздуха, следует рассматривать как триггерный фактор в возникновении значительной группы легочных заболеваний. Последние данные говорят о том, что воздействие табачного дыма, которому подвергаются некурящие, также может увеличить риск ХОБЛ, хотя степень риска обычно меньше, чем при активном курении. В прокуренных помещениях содержание бенз(а)пирена больше, чем в чистом наружном воздухе. Пассивный курильщик, находясь в одном помещении с активным курильщи-

ком в течение часа, вдыхает такую дозу газообразных составных частей табачного дыма, которая равносильна выкуриванию половины сигареты. Однако доза вдыхаемых твердых частиц, в том числе смолы, несколько меньше и соответствует выкуриванию 0,1 части сигареты; пребывание в течение 8 ч в закрытом помещении, где курят, приводит к воздействию табачного дыма, соответствующему курению более 5 сигарет. Эпидемиологические исследования показали, что пассивное курение может вызывать небольшое снижение функции легких и увеличение респираторных симптомов у взрослых. Проведенные исследования подтвердили данное заключение. Было показано статистически значимое увеличение в 1,4–3,6 раза респираторных симптомов (кашель, мокрота, диспноэ) при высоком содержании конденсатов табачного дыма в воздухе по сравнению с некурящими, которые не являлись пассивными курильщиками [13]. Симптомы могут появляться в результате присутствия продуктов сгорания табака как дома, так и на рабочем месте.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Тюмени (1735 человек), также выявило широкое распространение пассивного курения среди взрослых: в основном люди подвергались воздействию пассивного курения на работе (74,8%), значительно меньше дома и в общественных местах (14,6 и 10,5%). Мужчины чаще, чем женщины, выступали в роли пассивных курильщиков на работе (80,7 и 7,6% соответственно). Напротив, доля женщин — пассивных курильщиков была несколько больше дома (10,9 и 16,7%) и в общественных местах (8,4 и 11,7%) [7,13].

По данным НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, 75% больных ХОБЛ (мужчин), наблюдавшихся в институте, в детстве были пассивными курильщиками [3,4].

Курение и беременность. Описаны симптом повреждения плода и влияние на развитие плода табачного дыма, что особенно остро проявляется, если беременная курит. Неблагоприятное действие курения на плод является индексом его ранимости, повышенного риска спонтанного аборта, преждевременных родов, перинатальной смерти и даже возможного длительного вредного влияния на физический рост, развитие нервной системы и интеллекта ребенка [56]. Для суммарной оценки влияния курения матерей на плод пользуются термином "фетальный табачный синдром". Курение во время беременности может привести к следующим основным последствиям:

- увеличение частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов;
- рост частоты недоношенности и недостаточность массы тела при рождении [54];
- нарушения в кормлении новорожденных;
- снижение адаптационных возможностей и риск заболеваний новорожденных [54].

Дети, рожденные от курящих матерей, имеют более высокую вероятность атопических реакций, хотя

не все исследования подтверждают этот факт [67]. Однако имеются данные, что дети курящих матерей имеют более низкую легочную функцию [71,74] и у четверти из 100 таких детей повышена респираторная заболеваемость. Имеются данные о повышенной распространенности гиперреактивности у детей курильщиков [17,67], т.е. дети особенно чувствительны к токсическому и аллергизирующему воздействию компонентов табачного дыма. В семьях, в которых курят взрослые, дети более восприимчивы к заболеваниям дыхательных путей, острые инфекционные заболевания у них приобретают затяжной характер, они значительно чаще болеют бронхиальной астмой.

У курящих женщин чаще, чем у некурящих, рождаются дети с пороками сердца и дефектами развития носоглотки, паховой грыжей, косоглазием. Курение неблагоприятно влияет на процесс закладки и развития нервной трубки у плода, ведет к рождению анэнцефалов, младенцев с врожденными аномалиями умственного развития, с волчьей пастью и заячьей губой. Доказано, что у курящих отцов часто наблюдаются множественные морфологические изменения сперматозоидов, от них в 2 раза чаще, чем от некурящих, рождаются дети с врожденными пороками развития, что говорит о поражении генетического характера [33].

Дети, родившиеся у курящих женщин, характеризуются замедлением не только физического, но и интеллектуального, в том числе эмоционального, развития; они позднее начинают читать и считать. Неврологические отклонения, включая минимальные церебральные дисфункции, патологические энцефалограммы, встречались несколько чаще у детей курящих матерей, хотя это различие не было статистически значимым. Психологические тесты оказывались также лучше у детей, матери которых не курили [33].

Несмотря на четкую взаимозависимость курения и эндобронхита с обструкцией, существуют индивидуальные варианты реакции организма на курение, что доказывает существование дополнительных генетических факторов или факторов окружающей среды, способствующих развитию ХОБЛ [18]. Кофакторы, такие как респираторные вирусные инфекции в детском возрасте и профессиональные вредности, несомненно, играют определенную роль в формировании индивидуальной восприимчивости к действию табачного дыма.

Профессиональные факторы. Некоторые профессиональные факторы играют важную роль в формировании ХОБЛ и развитии обострений. Известно более 100 видов производств, на которых человек сталкивается с факторами, провоцирующими возникновение ХОБЛ. Повышенный риск развития ХОБЛ описан для ряда профессий, связанных обычно с воздействием пыли или паров, в частности с угольной пылью [14,25,62] кремния [33], кадмия, кормов для животных [30,62], а также других видов пыли, паров и растворителей [18,38,40,47,50,73]. В большинстве исследований было показано, что сила воздействия

профессиональных факторов меньше силы воздействия активного курения.

Как известно, одними из наиболее агрессивных поллютантов, с которыми связывают развитие обструктивных заболеваний дыхательных путей, являются аэрозоли, содержащие соединения кадмия. Соли кадмия используют в технологии приготовления красок для покрытия автомобилей. В Нижнем Новгороде, где расположен один из самых крупных автомобильных заводов России, установлена чрезвычайно высокая концентрация кадмия. Кстати, для этого региона России характерна и высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких [12]. Известно, что асбест, минеральная пыль, пыль текстильных производств являются факторами риска возникновения обструктивного бронхита, эмфиземы легких, пневмокониозов. Особенно опасно аэрозольное проникновение в дыхательные пути нитей асбеста, который не выводится из дыхательных путей, а его нити депонируются субплеврально, амплифицируя онкогены. С асбестом связывают рост числа больных мезотелиомой плевры. Международной конвенцией запрещено использование асбеста при строительстве жилых помещений. Россия же является одним из мировых лидеров по производству асбеста.

Практическим врачам всегда важно учитывать профессиональный "маршрут" своих пациентов с клиническими проявлениями ХОБЛ и уметь объективно оценить роль профессиональных факторов в ее возникновении.

Особенно важно учитывать негативное влияние на дыхательную систему человеческого организма вредных привычек (в первую очередь курения) и их сочетание с профессиональными факторами. В середине 90-х годов XX века в Институте пульмонологии МЗ РФ было проведено обследование сталеваров металлургического завода. Сталевары — молодые мужчины в возрасте до 50 лет, которые считали себя здоровыми людьми и не предъявляли активных жалоб со стороны органов дыхания, — были обследованы целенаправленно на предмет ранней диагностики ХОБЛ. Клинико-функциональное обследование установило, что более 30% сталеваров уже имели выраженные признаки ХОБЛ [12]. Это исследование еще раз продемонстрировало факт поздней диагностики этой патологии. Среди обследованных сталеваров можно было выделить 2 фактора риска в формировании ХОБЛ: курение и промышленные поллютанты металлургического производства [12].

Загрязнение атмосферного воздуха, загрязнение воздуха внутри помещений. Хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких значительно чаще встречаются среди жителей тех мест, в окружающую среду которых происходит выброс повышенных концентраций таких поллютантов, как диоксид азота, серы, черный дым, формальдегид, озон. Основными источниками диоксидов серы и азота являются грузовая и легковая автотранспорт, тепловые электростанции. В Екатеринбурге было

проведено эпидемиологическое исследование по распространенности ХОБЛ, в котором была продемонстрирована зависимость обострений ХОБЛ от содержания указанных диоксидов и формальдегида в воздушной среде Екатеринбурга [12]. Эпидемиологическая ситуация особенно обострялась в зимний период, когда добавлялось еще и влияние холодового фактора.

Роль озона, как фактора риска в возникновении ХОБЛ, нуждается в пояснении, так как в России распространение получили методы лечения с помощью аэрозолей озона. Другое обстоятельство, которое может привести к недопониманию роли озона, обусловлено глобальной экологической проблемой — потепление климата, которое связывают с формированием "озоновых дыр". Озон как газ является высоко реактогенным и способствует истощению антиоксидантных свойств живых организмов. Основная патогенетическая концепция ХОБЛ построена на нарушении в системе оксиданты — антиоксиданты, которая тесно взаимосвязана с процессами протеолиза и антипротеолиза, поэтому больным ХОБЛ не целесообразно назначать аэрозоли озона [12].

В течение дня каждый человек подвергается воздействию атмосферного и комнатного воздуха в различных условиях, каждый из которых содержит определенный набор загрязняющих веществ. Хотя влияние атмосферных и домашних поллютантов чаще рассматривается в отдельности, для оценки влияния окружающей среды на развитие ХОБЛ более целесообразно принятие концепции общего индивидуально-воздействия. Снижение рисков неблагоприятного влияния атмосферных и домашних поллютантов требует как индивидуальных мер профилактики, так и общественных гигиенических мероприятий.

Пациенты с тяжелым течением ХОБЛ должны следить за информацией о степени загрязнения атмосферного воздуха и, по возможности, оставаться дома во время эпизодов выраженного загрязнения. В большинстве случаев врачи не считают подобные меры профилактики методом снижения влияния фактора риска. Применение очистителей воздуха и воздушных фильтров, направленных на защиту от домашних поллютантов или от поступающего атмосферного воздуха, не дает доказанного положительного влияния на состояние здоровья.

Питание. В настоящее время появляется все больше и больше данных о том, что некоторые пищевые факторы, в частности витамины, обладающие антиоксидантными свойствами, такие как С и Е, рыбий жир и магний, могут давать защитный эффект в отношении развития ХОБЛ. Интерес к эффектам от витаминов, обладающих антиоксидантными свойствами, возникает в связи с тем, что имеются данные о роли ингалируемых и образующихся эндогенно оксидантов в патогенезе эмфиземы [20,24]. Считается, что повреждающее действие оксидантов, как ингалируемых, так и образующихся в организме, а также протеолитических ферментов, высвобождающихся после мобилизации и

активации нейтрофилов, играет важную роль в патогенезе поражения легких, вызываемого табачным дымом и другими ингалируемыми поллютантами. Эффект нейтрофильных протеаз усиливается также за счет того, что ингалируемые антиоксиданты инактивируют ингибитор α_1 -протеиназ [60]. Индивидуальная восприимчивость к развитию эмфиземы может, таким образом, определяться пониженной способностью легких отражать атаку ингалируемых оксидантов. Защита против действия оксидантов в легком обеспечивается эндогенными системами ферментов и экзогенными антиоксидантами, в частности витаминами С и Е [19,23], которые могут действовать однонаправленно, образуя единую систему: витамин Е, задерживающийся в клеточных мембранах и других липидных структурах, будет сохраняться в восстановленном состоянии за счет взаимодействия с водорастворимым витамином С [48,57]. Прием этих витаминов с пищей может играть роль в защите организма против повреждения легких оксидантами. По данным исследований *C. Tabak и соавт.* [70,71], в котором участвовали Финляндия (1248 человек), Италия (1386 человек) и Нидерланды (691 человек), было установлено, что во всех трех странах у мужчин, употреблявших как фрукты, так и овощи, средние значения $ОФВ_1$ были выше, чем у мужчин малоупотреблявших эти продукты, и при среднем содержании катехина, флавонов и флавонолов в пище равном 58 мг/день симптомы бронхита встречались реже [22]. Похожие данные были получены *I. Godoy и соавт.* [32], которые с 1994 по 1997 г. провели перекрестное исследование (13 651 мужчин и женщин в возрасте от 20 до 59 лет) в рамках обследования *MORGEN*.

Гипотеза о том, что рыбий жир также может оказывать защитное действие от ХОБЛ, возникла после того, как начали изучать роль простагландиновых и лейкотриеновых эйкозаноидных метаболитов арахидоновой кислоты в патофизиологии заболеваний легких [31,34,65]. Считается, что п-3 полиненасыщенные жирные кислоты, которые присутствуют в рыбьем жире, в меньшей степени метаболизируются в медиаторы бронхоконстрикции и воспаления, чем п-6 полиненасыщенные жирные кислоты. В исследовании [63] показано, что употребление в пищу большого количества рыбы благоприятно влияет на функцию легких. Как и в случае с витаминами, обладающими антиоксидантными свойствами, роль рыбьего жира должна быть изучена клинически.

Социально-экономический статус. В развитии ХОБЛ важен и социально-экономический статус человека. Известно, что представители малоимущих слоев и лиц, занятых тяжёлым физическим трудом, особенно в условиях холодного климата чаще болеют обструктивными заболеваниями дыхательных путей и у них раньше проявляются признаки дыхательной недостаточности и легочного сердца. При обсуждении эпидемиологии ХОБЛ указывалось, что эта группа заболеваний является одной из лидирующих в причинах смерти.

Влияние социально-экономического статуса на развитие ХОБЛ на основании имеющихся эпидемиологических исследований оценить трудно из-за существующих корреляций между низким социально-экономическим статусом и другими факторами риска ХОБЛ, в особенности такими, как курение, питание и профессиональные вредности. Однако в некоторых исследованиях было показано, что после внесения поправок на известные факторы риска, риск ХОБЛ независимо увеличивался у лиц с низким социально-экономическим статусом, определяемым обычно по общему уровню дохода [15,45] и показатели легочной функции у представителей этих социально-экономических групп ниже [20]. По данным НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, 84% пациентов ХОБЛ имели начальный или средний уровень образования и рабочие специальности низкой квалификации. Из них у 80% отмечено тяжелое течение ХОБЛ с $ОФВ_1 < 49\%$ должной [3,4]. Трудность при интерпретации данных этих исследований заключается в том, что сложно быть уверенным, что влияние других значимых факторов было полностью исключено.

Инфекция. Инфекционные заболевания (вирусные и бактериальные) как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей играют важную роль в возникновении и развитии обострений ХОБЛ. С практических позиций всегда важно оценить место инфекционного фактора и установить его возможную причинную связь с возникшим обострением ХОБЛ. Наиболее часто высеваемыми из бронхиального секрета патогенами у больных ХОБЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Большое значение придается респираторным вирусам, которые могут играть самостоятельную роль в патогенезе ХОБЛ или выступать в ассоциации с микроорганизмами.

Острые эпизоды респираторных инфекций вызывают временное ухудшение проходимости дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ, но в исследованиях [30] было доказано, что эти эпизоды не увеличивают скорости ухудшения $ОФВ_1$ и, таким образом, не являются причиной ХОБЛ у взрослых. Существуют, однако, не менее убедительные данные о том, что некоторые респираторные персистирующие инфекции в детском возрасте приводят к развитию ХОБЛ во взрослой жизни, хотя причинно-следственные связи еще окончательно не установлены. Вопрос о том, вызывают ли респираторные инфекции в детском возрасте нарушение легочной функции или лишь предшествуют нарушению легочной функции у предрасположенных лиц, может быть решен только с помощью проспективных исследований, которые будут включать измерения функции легких до первого эпизода респираторной инфекции.

Результаты исследований в НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова показали, что у 39% пациентов с ХОБЛ имелись указания на перенесенную в прошлом тяжелую пневмонию и еще

34% отмечали подверженность вирусным инфекциям. Эти же факторы являлись "манифестирующими" для ХОБЛ у данной группы больных.

II. Факторы эндогенные (индивидуальные)

К индивидуальным факторам риска относится и малая масса тела при рождении, которая ассоциируется со сниженной функцией легких, респираторными инфекциями, бронхиальной астмой в детском возрасте. Имеются данные, что у лиц с малой массой тела при рождении определялось снижение $ОФВ_1$ на каждые недостающие 450 г массы на 0,09 л у мальчиков и 0,06 л у девочек [67]. Если раньше низкая масса при рождении, как правило, была связана с низким уровнем жизни и недостатком питания, то в настоящее время подобное состояние наблюдается у детей, рожденных курящими матерями, внутриутробное воздействие табака нарушает функцию легких ребенка [43].

Детские респираторные инфекции географически связаны с показателем смертности от хронического бронхита [16] и ранние респираторные инфекции ассоциируются со снижением функции легких независимо от влияния низкой массы при рождении.

Пол. Общеизвестно, что мужчины страдают ХОБЛ гораздо чаще, чем женщины, и этому есть ряд объяснений. Факторы окружающей среды могут по-разному влиять на мужчин и женщин. При обследовании женщин и мужчин (добровольцев), которые были в возрасте от 18 до 25 лет, было показано, что мужчины более склонны к развитию заболевания мелких дыхательных путей, если они начинают курить, а женщины были более восприимчивы к сосудистым реакциям [30].

В целом сообщения о влиянии курения на снижение легочной функции у взрослых мужчин и женщин противоречивы, в некоторых исследованиях говорится о более значительном влиянии курения на женщин [27,28,73], в некоторых — на мужчин, в некоторых не описывается никаких различий [22]. Различия во влиянии факторов окружающей среды на женщин и мужчин могут быть объяснены по-разному. В какой-то степени могут сказываться биологические различия между полами, такие как гормональные эффекты и объем легких. Другим возможным объяснением могут служить некоторые отличительные характеристики женского курения, в частности глубина вдоха, длительность нахождения дыма в легких и более низкое содержание смол в сигаретах. Одновременно с курением у мужчин чаще наблюдается воздействие профессиональных факторов. Что касается половых различий, то следует отметить, что в целом это заболевание чаще встречается у мужчин (56%). Однако частота ХОБЛ среди женщин в таких странах, как США (55%), Канада (51%) и Англия (51%), немного выше, чем среди мужчин (практически одинаковая) [30].

Возраст. Возрастной фактор имеет определенное значение в развитии ХОБЛ. Пожилые люди страда-

ют патологией органов дыхания чаще, чем лица моложе 40 лет. Средний возраст больных ХОБЛ (147 мужчин — жителей Санкт-Петербурга) при обследовании в НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2000–2001 г. составил 58 лет; у 70,7% из них диагностировали тяжелую степень дыхательной недостаточности ($ОФВ_1 < 49%$ должной) уже при первом обращении [3,4].

ХОБЛ часто описывается как болезнь пожилых людей. Однако популяционные исследования показывают, что 54% пациентов с ХОБЛ не старше 65 лет [30]. Люди среднего возраста (45–65 лет) составляют большинство больных ХОБЛ в США (51%), Канаде (57%), Англии (58%), Франции (60%), Нидерландах (62%) и Германии (64%). По данным НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, пациенты старше 65 лет составляли 57% обследованных, средний возраст пациента первично обратившегося с ХОБЛ — 51 год [3,4].

Сложным вопросом остается роль гиперреактивности дыхательных путей, индивидуальной обратимости обструкции, атопии и аллергических реакций в развитии ХОБЛ.

При хроническом обструктивном бронхите феномен гиперреактивности проявляется больше как неспецифическая реакция на разнообразные по своей природе вещества. Неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей выявляется чаще у женщин, чем у мужчин, что объясняется особенностями реактивности женского организма.

В клиническом исследовании, в которое были включены пациенты с тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 \leq 1$ л) [38], было показано, что частичная обратимость обструкции ассоциировалась с лучшим прогнозом независимо от исходного уровня $ОФВ_1$, курения и гиперреактивности дыхательных путей, в других исследованиях эти данные не подтверждены. Таким образом, прогностическое значение обратимости обструкции дыхательных путей в настоящее время остается противоречивым.

Клиническими показателями атопии являются общий уровень IgE в сыворотке крови, уровни специфических IgE и положительные кожные пробы на распространенные аллергены, а также число эозинофилов в периферической крови. В ряде исследований и положительные кожные пробы, и большое число эозинофилов в периферической крови ассоциировались с наличием респираторных симптомов разной степени выраженности. Показано, что высокий уровень IgE ассоциируется с более низкими значениями $ОФВ_1$, в то время как положительные кожные пробы не дают такой зависимости [59]. Однако взаимоотношения между курением, уровнем IgE, кожными пробами, реактивностью дыхательных путей и симптомами сложны и носят комплексный характер, что затрудняет интерпретацию результатов исследований [47]. Для того чтобы определить, является ли снижение $ОФВ_1$ причиной или следствием гиперреактивности дыхательных путей, необходимы дальнейшие исследования.

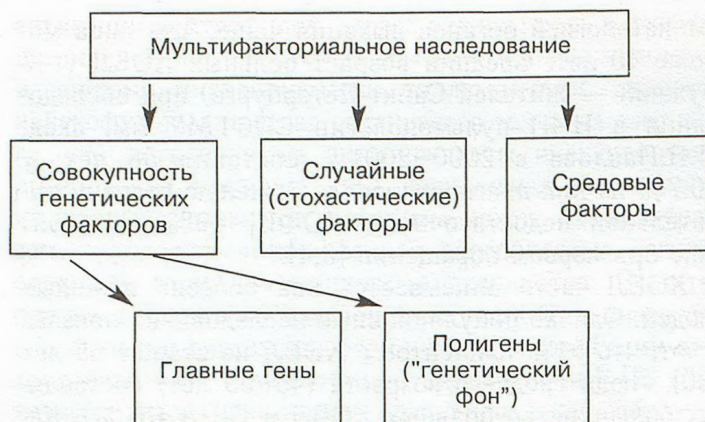


Рис. Концептуальная модель причин мультифакториального заболевания.

Дискутабельным остается вопрос о диагностическом значении гиперэозинофилии. Имеются сведения о том, что гиперэозинофилия может регистрироваться у больных ХОБЛ [12].

III. Факторы эндогенные (наследственное предрасположение)

Особенности изучения генетики ХОБЛ как мультифакториального заболевания с полигенным характером наследования. Рассмотренные факторы риска I группы (экзогенные) довольно хорошо изучены и рекомендованы в качестве учитываемых факторов при первичной и вторичной профилактике ХОБЛ. В то же время для решения первостепенного вопроса пульмонологии — стратегии ранней диагностики ХОБЛ и прогнозирования риска развития бронхообструктивного синдрома на доклиническом этапе болезни (0 и I стадии ХОБЛ по классификации GOLD) они остаются маловостребованными. Видимо, недостаточно изучено их взаимодействие с эндогенными факторами риска при ХОБЛ, однако надо отметить, что не все жители мегаполисов, даже работающие в условиях профессиональной вредности и курящие, т.е. имеющие высокие факторы риска I группы, заболевают. Как известно и не все "злостные" курильщики страдают ХОБЛ, а лишь 15–20% из них [55] и лишь у трети пациентов, страдающих хроническим бронхитом, развивается ХОБЛ. Почему? Логично предположить существование наследственной предрасположенности не только к ХОБЛ, но и к воздействию табачного дыма.

ХОБЛ — заболевание со сложным полигенным механизмом наследования (мультифакториальное заболевание) и лишь небольшой процент случаев может быть связан с дефектом одиночного гена или одиночным фактором внешней среды, но в большинстве случаев заболевание вызывается взаимодействием многих генов и факторов внешней среды.

На рисунке представлена концептуальная модель полигенного заболевания и особенности изучения ХОБЛ как заболевания с наследственным предрасположением.

Подходы, которые используются при исследовании моногенных болезней, при ХОБЛ неприменимы. В моделях мультифакториальных болезней концепция мутантного гена применима не полностью, поскольку аллели выступают в качестве факторов риска в комбинации с другими факторами (взаимодействие ген/ген или ген/окружающая среда).

Особенностью мультифакториального заболевания является:

- наличие ассоциаций с рядом количественных и качественных признаков, объединяемых понятием маркеры, что позволяет выявлять фенотип или маркерный профиль болезни и разделить пациентов на имеющих данный фенотип и на тех, у кого он отсутствует;
- сложное взаимодействие генетических и средовых факторов.

Поэтому на современном этапе изучения ХОБЛ важно определять вклад и весомость наследственных (эндогенных) и внешних (экзогенных) факторов в развитие болезни, в частности бронхообструктивного синдрома. Для решения этой задачи необходимы новые методологические подходы, основанные на современных информационных технологиях, которые позволяли бы достаточно точно прогнозировать ХОБЛ на ранних этапах заболевания, когда клиничко-лабораторная диагностика еще затруднительна, а профилактические мероприятия могут иметь решающее значение.

Семейные исследования. Семейные исследования имеют длительную историю и многочисленные указания на частую распространенность хронических заболеваний легких, включая ХОБЛ, у родственников больных [25].

В НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова был проведен сравнительный анализ 128 семей — пациентов с хроническим бронхитом, из них 82 семьи с ХОБЛ, 46 семей с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и 54 семьи случайной выборки жителей Санкт-Петербурга (всего 1665 человек). Группу больных хроническим бронхитом составили мужчины славянской национальности с четко верифицированными диагнозами, наблюдавшиеся в динамике в институте от 5 до 26 лет. Сравнительный анализ семей выявил различия в структуре заболеваемости, смертности и структуре болезней органов дыхания в семьях, отягощенных по этим заболеваниям. В анализируемых семьях учитывался факт курения. Было выявлено, что у отцов пробандов с ХОБЛ доминировали болезни органов дыхания (38,10%), опережая сердечно-сосудистые заболевания (28,57%), что отличало их от популяции. У матерей больных ХОБЛ преобладали сердечно-сосудистые заболевания (53,89%). Хронические болезни органов дыхания как причина смерти у отцов пробандов ХОБЛ составляли 20% и укорачивали в среднем на 18 лет продолжительность их жизни [3,4].

В семьях больных ХОБЛ хронический бронхит встречался в 28,4% случаев, причем в поколениях родителей и сибсов (родных братьев и сестер) был

подтвержден половой диморфизм — мужчины страдали хроническим бронхитом в 6 раз чаще, а болезнями органов дыхания более чем в 2,5 раза чаще, чем женщины.

При анализе факта курения в семьях выяснилось, что курящих мужчин в семьях ХОБЛ было в 1,2 раза, а курящих женщин в 2,8 раза больше, чем в семьях ХНБ. У мужчин-родственников в семьях ХОБЛ частота курения составила 0,533, у женщин-родственниц — 0,417, что составило разницу между ними лишь в 1,3 раза [2,4].

Роль наследственных факторов в возникновении ХОБЛ подтверждает обширные близнецовые исследования, оценивающие соотношение наследственности и окружающей среды посредством сравнения корреляции признаков у монозиготных и дизиготных близнецов. Рассчитанный по этому принципу коэффициент Хольцингера при ХОБЛ в 2,2 раза выше, чем при простом (необструктивном) ХНБ [5].

Наследуемость ряда показателей функции внешнего дыхания (сегрегационный анализ). Результаты исследований последних лет с применением сегрегационного анализа подтверждают, что основная часть показателей функции внешнего дыхания, включая ЖЕЛ и ОФВ₁, генетически детерминирована [26]. Наследуемость для такого показателя, как ОФВ₁, например, составляет 50–80% [37].

Имеются указания, что вентиляционный ответ на гиперкапнию и гипоксию также имеет генетическую основу [55]. Не трудно заметить, насколько близки к патогензу ХОБЛ перечисленные показатели.

Гены-кандидаты предрасположения к ХОБЛ. Рассматриваются следующие гены-кандидаты:

- α_1 -антитрипсин,
- α_1 -антихимотрипсин,
- ген муковисцидоза,
- витамин D-связывающий белок,
- α_2 -макроглобулин,
- цитохром P-450A1,
- АВН-секретор, *Lewis* и АВ0 группы крови,
- HLA,
- Ig недостаточность,
- гаптоглобин.

К настоящему времени доказана лишь роль гена α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП), но в очень небольшом числе случаев при ХОБЛ: 1–2% и вариации в клинических проявлениях полиморфизма α_1 -ИП еще не объяснены окончательно [61]. Гетерозиготное состояние по $\Delta F508$ -гену муковисцидоза, как было показано в том числе и в работах сотрудников НИИП СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, не является причиной ХОБЛ [37].

Изучение других генов кандидатов и поиск новых активно продолжаются.

Поиск гено- и фенотипических особенностей "чувствительных" и "нечувствительных" к табачному дыму курильщиков. Одним из направлений является поиск наследственных факторов предраспо-

ложения к ХОБЛ, включающий изучение генов и фенотипических особенностей "чувствительных" и "нечувствительных" к табачному дыму курильщиков. Толерантность, или привыкание к никотину, — строго индивидуальные процессы [9]. Эта индивидуальность определяется генетическим полиморфизмом ферментов и изоформ, участвующих в детоксикации ксенобиотиков. Как известно, процесс детоксикации ксенобиотиков, поступающих в организм человека, включает 2 этапа. В первую фазу чужеродные соединения инактивируются с помощью ферментов семейства цитохрома P-450 или *mEPOX* (микросомальные эпоксидгидролазы) с образованием промежуточных короткоживущих электрофильных соединений. На втором этапе эти промежуточные соединения с помощью ферментных систем N-ацетилтрансферазы, глутатионтрансферазы, глюкуронсульфотрансферазы превращаются в водорастворимые нетоксичные продукты и выводятся из организма [1].

Пристальное внимание привлекают энзимы семейства металлопротеиназ, участвующие в развитии эмфизематозного процесса. Традиционно процессы деградации соединительнотканного остова легких при формировании эмфиземы у больных хроническим бронхитом связывают с действием сериновых протеаз (нейтрофильной эластазы и ее ингибиторов (α_1 -ИП)). Влияние ферментов семейства матриксных металлопротеиназ изучено мало, хотя они также участвуют в деградации основных компонентов альвеолярного внеклеточного матрикса.

В каждой из этих групп ферментов обнаружен генетический полиморфизм и встречаются изоформы с нарушенной функцией. Как оказалось, эти функционально неполноценные аллели значительно чаще встречаются у лиц с различными заболеваниями, являясь генами предрасположения к болезни [55].

Нельзя исключить, что мультифакториальные заболевания определяются всего несколькими генами, что еще более увеличивает частоту специфических аллелей у предрасположенных лиц [47]. Когда гены, играющие роль в развитии ХОБЛ, будут картированы, выяснение их функции может привести к новому пониманию патогенеза ХОБЛ. Безусловно, за этим последует и новая терапевтическая инициатива.

Создание новых способов прогнозирования ХОБЛ на ранних этапах с учетом наследственных факторов, ОФВ₁ и фактора курения. Учитывая, что генетическое исследование ХОБЛ считается одним из наиболее перспективных в поисках новых диагностических тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, в ряде работ были предприняты попытки использовать генетические маркеры для прогнозирования риска развития ХОБЛ. До недавнего времени эти прогнозы традиционно выражались в показателях относительного риска, что давало качественную характеристику риска. Например, "курить плохо" — качественная характеристика, но насколько индивидуально плохо для конкретного

лица с учетом его наследственных факторов и факторов риска окружающей среды, на 5% или на 95%?

В НИИ пульмонологии СПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова совместно с ВНИИП им Н.И.Вавилова был разработан новый доступный практическому здравоохранению способ прогнозирования риска развития обструктивного синдрома у больных на ранних этапах болезни с учетом наследственных факторов, основанный на использовании минимального набора значимых генетических маркеров (группа крови, резус-фактор, фенотип гаптоглобина) в сочетании с определением ОФВ₁ и учетом факта курения. Метод прост и недорог в применении, имеет точность 94% [2].

Выход на индивидуальную количественную оценку риска заболеть ХОБЛ с преодолением недостатков монофакторного анализа. Использование комплексного подхода с применением многофакторного анализа (метода статусметрии) [6] позволило впервые количественно оценить и ранжировать по силе влияния вклад фактора курения, каждого из трех генетических маркеров и показателя ОФВ₁ в формировании обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом. Таким образом, для каждого маркера была определена количественная характеристика и весомость вклада в предрасположение к ХОБЛ. Это позволило рассчитать индивидуальные количественные риски. Значение обобщенного критерия прогнозирования ХОБЛ (*Z*) может соответствовать высокому риску заболеть, низкому и иметь неопределенное решение. Выявление *Z*, соответствующее высокому риску заболеть ХОБЛ, может рассматриваться как один из объективных критериев для профориентации и настоятельной рекомендации отказа от курения [4].

В настоящее время с учетом наследственных факторов становится возможной донозологическая диагностика болезни, определение угрожаемых по фенотипу, т.е. выявление риска заболеть ХОБЛ еще в детском возрасте с выходом на индивидуальную первичную профилактику ХОБЛ.

Таким образом, современные требования медицинской науки ориентируют врача на активный поиск факторов риска в развитии ХОБЛ, так как анализ индивидуальных факторов риска конкретного больного может существенно повлиять на течение болезни, прогноз и возможности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности". (Введение в предиктивную медицину). СПб: Интермедина; 2000.
2. Способ прогнозирования развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов. Метод. Рекомендации / Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. СПб: ГНЦП МЗ РФ; 1998.
3. Роль наследственных факторов в прогнозировании риска развития бронхообструктивного синдрома в семьях больных хроническим бронхитом. Пособие для врачей / Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. СПб: НИИ пульмонологии ГМУ им.акад.И.П.Павлова; 2001.

4. Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Разоренов Г.И. и др. Прогнозирование развития обструктивного синдрома у больных хроническим бронхитом с учетом наследственных факторов. Тер. арх. 2001; 3: 33-37.
5. Разоренов Г.И., Поддубский Г.А. Автоматизированная оценка и анализ состояния организма (медицинская статусметрия). Л.: Препринты ЛИИАН; 1985; ч.1-2.
6. Ткаченко Г.Б. Сколько мы платим за табак. К всемирному Дню без табачного дыма — 31 мая 1995 года. Данные Всемирной организации здравоохранения. В кн.: Серия докладов по политике в области охраны здоровья населения "Здоровье для всех — Все для здоровья в России" / Под ред. А.К.Демидова. М.; 1996. 28-155.
7. Ткаченко Г.Б. О ситуации, связанной с курением табака в России. Нижегород. мед. журн. 1998; 1: 7-10.
8. Хоменко А.Г. (ред.) Проблемы наследственности при болезнях легких. М.: Медицина; 1990.
9. Чучалин А.Г. Болезни курящего человека. Тер. арх. 1998; 3: 5-13.
10. Чучалин А.Г. Эмфизема. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 1998. 6-13.
11. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 5-9.
12. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. / Под ред. Н.Хмельковой. М.: НИИ пульмонологии МЗ РФ; 2001.
13. Anto J.M., Sunyer J., Vermeire P., Vestbo J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2001; 17(5): 982-994.
14. Attfield M.D., Hodous T.K. Pulmonary function of US coal miners related to dust exposure estimates. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 605-609.
15. Bakke P.S., Baste V., Gulsvik A. Bronchial responsiveness in a Norwegian community. // Ibid. 1991; 143: 317-322.
16. Bakke P.S., Baste V., Hanoa R., Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. Thorax 1991; 46: 863-870.
17. Bakke P.S., Hanoa R., Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. Am. J. Epidemiol. 1995; 141: 1080-1088.
18. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms. Pharmacogenetics 1991; 1: 102-106.
19. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: state of the art. Am. J. Med. 1991; 91: 2-13.
20. Britten N., Davies J.M.C., Colley J.R.T. Early respiratory experience and subsequent cough and peak expiratory flow rate in 36 year old men and women. Br. Med. J. 1987; 294: 1317-1320.
21. Butland B.K., Fehily A.M., Elwood P.C. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. Thorax 2000; 55 (10): 2108.
22. Camili A.E., Burrows B., Knudson R.J. et al. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 794-799.
23. Cantin A., Crystal R.G. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. Eur. J. Respir. Dis. 1985; 66: 7-17.
24. Carrozzi L. et al. Family history for chronic lung disease and epidemiological determinants of COPD in three European Countries. ERS Rev. 2001; 11 (80): 49-54.
25. Carta P., Aru G.X., Barbieri M.T. et al. Dust exposure, respiratory symptoms, and longitudinal decline of lung function in young coal miners. Occup. Environ. Med. 1996; 53: 321-319.
26. Chen L., Yang W., Jennison B.L., Omaye S.T. Air particulate pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Reno, Nevada. Inhal. Toxicol. 2000; 12 (4): 281-298.
27. Chen Y., Horne S.L., Dosman J.A. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 1224-1230.
28. Chen Y., Breithaupt K., Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex-related risk factors. J. Clin. Epidemiol. 2000; 53 (7): 755-761.

29. Confronting COPD in North America and Europe A survey of patients and doctors in eight countries: Executive Summary. 2001.
30. *Dalphin J.C., Polio J.C., Pernet D. et al.* Influence of barn drying of fodder on respiratory symptoms and function in dairy farmers of the Doubs region of France. *Thorax* 1994; 49: 50-53.
31. Editorial. Fish oil. *Lancet* 1988; 1 (8594): 1081-1083.
32. *Godoy I., Castro de Silva M.H., Togashi R.H. et al.* Is chronic hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with more marked nutritional deficiency? A study of the fat-free mass evaluated by anthropometry and bioelectrical impedance methods. *J. Nutr. Hlth Aging* 2000; 4 (2): 102-108.
33. *Hnizdo E.* Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. *Br. J. Industr. Med.* 1992; 49: 472-479.
34. *Hoffman P., Mest H.J.* What about the effects of dietary lipids on endogenous prostanoid synthesis? A state-of-the-art review. *Biomed. Biochim. Acta* 1987; 7: 639-650.
35. *Hubert H.B., Fabsitz R.R., Feinleib M., Gwinn C.* Genetic and environmental influences on pulmonary function in adult twins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 409-415.
36. *Iutchik T., Mkhedize M., Kokosov A. et al.* The research for genetic markers of predisposition to chronic bronchitis (CB). *Eur. J. Hum. Genet.* 1996; Apr.: Abstracts of the 28th meeting of the ESHG (Lond.) 9.097 (P.140).
37. *Kauffmann F., Drouet D., Lellouch J., Brille D.* Occupational exposure and 12-yr spirometric changes among Paris area workers. *Br. J. Industr. Med.* 1982; 39: 221-232.
38. *Kersters H.A.M., Rijcken B., Schouten J.P., Postma D.S.* Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820-827.
39. *Krzyszowski M., Jedrychowski W., Wysocki M.* Occupational exposures and changes in pulmonary function over 13 years among residents of Cracow. *Br. J. Industr. Med.* 1988; 45: 747-754.
40. *Lewis S., Bekket J., Richards K., Britton J.* A cross sectional study of the independent effect of occupation on lung function in British coal miners. *Occup. Environ. Med.* 1996; 53: 125-128.
41. *Lomas D.A., Silverman E.K.* The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 20-26.
42. *Maier K.L.* How the lung deals with oxidants. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 334-336.
43. *Martinez F.D., Morgan W.J., Wright A.L. et al.* Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 312-316.
44. *Mayer A.S., Newman L.S.* Genetic and environmental modulation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Physiol.* 2001; 128 (1): 3-11.
45. *Menezes A.M.B., Victora C.G., Rigatto M.* Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. *Thorax* 1994; 49: 1217-1221.
46. *Nejjari C., Tessier J.F., Dartigues J.F. et al.* The relationship between dyspnoea and main lifetime occupation in the elderly. *Int. Epidemiol.* 1993; 22: 848-854.
47. *Omenaas E., Bakke P., Eide G.E. et al.* Total serum IgE and FEV₁ by respiratory symptoms and obstructive lung disease in adults of a Norwegian community. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 682-689.
48. *Packer J.E., Slater T.F., Willson R.L.* Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979; 278: 737-738.
49. *Post W.K., Heederik D., Kromhout H., Kromhout D.* Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD) — The Zutphen study. *Eur Respir. J.* 1994; 7: 1048-1055.
50. *Prescott E., Bjerg A.M., Andersen P.K. et al.* Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Ibid.* 1997; 10 (4): 822-827.
51. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Ibid.* 1999; 13 (5): 1109-1114.
52. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Socioeconomic status, lung function and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2000; 54: 737-741.
53. *Rijcken B., Britton J.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. / Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Monograph.* 1998; 3(7): 41-73.
54. *Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D.* Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1380-1391.
55. *Sandford A.J., Pare P.D.* Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2000; 21 (4): 633-643.
56. *Satterthwaite S.J.* The right time to give up. Advising women on smoking in pregnancy. *Prof. Nurse* 1993; 8 (4): 244-246.
57. *Schwartz J., Weiss S.T.* Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 110-114.
58. *Schwartz J.* Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Ibid.* 2000; 71(suppl.): 393-396.
59. *Sherrill D.L., Lebowitz M.D. et al.* Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 98-102.
60. *Sibile Y., Reynolds H.Y.* Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung disease and injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 471-501.
61. *Silverman E.K.* Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found. Symp.* 2001; 234: 45-58; discus. 58-64.
62. *Smid T., Heederik D., Houba R., Quanjier P.H.* Dust and endotoxin-related respiratory effects in the animal feed industry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1474-1479.
63. *Smit H.A., Grievink L., Tabak C.* Dietary influences on chronic obstructive lung disease and asthma: a review of the epidemiological evidence. *Proc. Nutr. Soc.* 1999; 58 (2): 309-319.
64. *Smit H.A., Ocke M.C., Heederik D. et al.* Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (5): 747-755.
65. *Snider G.L.* Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Ann. Rev. Med.* 1989; 40: 411-429.
66. *Snider G.L.* Emphysema: the first two centuries and beyond. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1615-1622.
67. *Soyseth V., Kongerud J., Boe J.* Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children. *Chest* 1995; 107 (2): 389-394.
68. *Stein C.E., Kumaran K., Fall C.H. et al.* Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997; 52: 895-899.
69. *Tabak C., Smit H.A., Rasanen L. et al.* Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Ibid.* 1999; 54: 1021-1026.
70. *Tabak C., Arts I.C., Smit H.A. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (1): 61-64.
71. *Tager I.B., Hanrahan J.P., Tosteson T.D. et al.* Lung function, pre- and postnatal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 811-817.
72. *Viegi G., Prediletto R., Paoletti P. et al.* Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Ibid.* 1991; 143 (3): 510-515.
73. *Xu X., Weiss S.T., Rijcken B., Schouten J.P.* Smoking changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1056-1061.
74. *Young S., Arnott J., Le Souef P.N., Landau L.I.* Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J. Paediatr.* 1994; 124 (5, pt 1): 681-688.