

Багишева Н.В.¹, Мордык А.В.¹, Горбатых Е.В.²

Курение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): уточнение и снижение возможных рисков (обзор литературы)

1-ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет, Омск; 2-ФКУ ГБ МСЭ по Омской области, Омск

Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Gorbatykh E.V.

Smoking and COPD: update and reduced possible risks (review of literature)

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ежегодно убивает более 3 миллионов человек во всем мире. Понимание патогенетических процессов прогрессирования заболевания, новые подходы к терапии позволили несколько замедлить прогрессирование заболевания и повлиять на смертность. Основными причинами развития ХОБЛ остаются курение, использование биотоплива, производственные и аэрополлютанты. Определенный вклад в развитие и прогрессирование болезни несет наличие сопутствующих заболеваний. Программы прекращения курения, повышение физической активности, раннее выявление и лечение сопутствующих заболеваний является еще одним ключевым компонентом для снижения бремени болезни. Однако это возможно только при наличии политических и экономических усилий на государственном уровне. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, курение, факторы риска, развитие, прогрессирование

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) kills more than 3 million people worldwide every year. Understanding the pathogenetic processes of disease progression, new approaches to therapy allowed to slow down the progression of the disease somewhat and to affect mortality. The main reasons for the development of COPD remain smoking, the use of biofuels, industrial and aerosolutions. A definite contribution to the development and progression of the disease is the presence of concomitant diseases. Smoking cessation programs, increasing physical activity, early detection and treatment of co-morbidities are another key component for reducing the burden of the disease. However, this is possible only if there are political and economic efforts at the state level.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, smoking, risk factors, development, progression

Введение

Распространенность ХОБЛ во всем мире растет, более 3 миллионов человек ежегодно умирает от ХОБЛ, причем особенно среди лиц пожилого возраста с учетом наличия у них коморбидности, хотя нельзя не сказать, что при наличии провоцирующих факторов уже на ранних стадиях происходит ухудшение легочной функции [1].

Наличие факторов риска, особенно курения, ведет к ранней потере эластичности легочной ткани, разрушению паренхиматозной структуры с развитием эмфиземы. С использованием современных методов диагностики стала возможна визуализация изменений, характерных для ХОБЛ, в начальной стадии. Из-за различных подходов к критериям постановки диагноза, в том числе и трактовке результатов спирометрии, оценка распространенности ХОБЛ в различных странах отличается [3]. По одним данным, количество больных ХОБЛ 174 миллиона [4]. По данным метаанализа, проведенного учеными из Шотландии, с

оценкой распространенности ХОБЛ в различных регионах мира в возрасте 30 лет и более, в 1990 году глобальная распространенность была 10,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 7,3% -14,0%). В 2010 году число случаев ХОБЛ увеличилось до 384 млн. человек, а распространенность в мире составила 11,7% (8,4% -15,0%). Это увеличение на 68,9% было обусловлено главным образом глобальными демографическими изменениями, в частности, увеличением доли лиц старших возрастных групп. В регионах, по данным ВОЗ, наибольшая распространенность была выявлена в Северной и Южной Америке (13,3% в 1990 году и 15,2% в 2010 году), а самая низкая в Юго-Восточной Азии (7,9% в 1990 году и 9,7% в 2010 году). Процентное увеличение случаев ХОБЛ в период между 1990 и 2010 годами было самым высоким в регионе Восточного Средиземноморья (118,7%), затем следовал Африканский регион (102,1%), в то время как в Европейском регионе отмечен самый низкий процент прироста (22,5%). [5,6].

В Канаде общий риск развития ХОБЛ к 80-ти годам достигал 28% от всего населения [7]. Эти данные свидетельствуют о повсеместном росте распространенности ХОБЛ (как в Америке, так и в Средиземноморье). В определенной степени это связано с ростом численности курящих, причем как среди мужчин, так и среди женщин, а так же с использованием биотоплива в качестве источника энергии для жизни, загрязнением окружающей среды и для многих, наличием производственных вредностей [5].

Высокая распространенность ХОБЛ делает ее ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В 2015 ХОБЛ занимает третье место среди глобальных причин смерти, выше только ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные причины [8,9,10]. Треть пациентов умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом треть же пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют ограничение скорости воздушного потока, поэтому оценить реальную распространенность и смертность от ХОБЛ достаточно сложно [11].

ХОБЛ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, но увеличение курения табака среди женщин в странах с высокими доходами и более высокий риск воздействия загрязнение воздуха внутри помещений в странах с низким доходом, со временем приведет к уравниванию распространенности ХОБЛ среди мужчин и женщин в будущем [12]. Женщин отличает более высокая восприимчивость к воздействию курения и на этом фоне возможно более быстрое развитие отграничения скорости воздушного потока [13,14,15]. По оценкам ВОЗ до 73 % смертей связано с курением табака [5].

В глобальном масштабе ХОБЛ остается значимым бременем современного здравоохранения, поэтому вопросы ликвидации факторов риска, в том числе курения, использования биотоплива и загрязнения окружающей среды, понимание проблемы фенотипов и эндотипов заболевания, позволит индивидуализировать подходы к терапии и разработать новых препаратов. Вопросы ликвидации курения, использования биотоплива, нарушения нутритивного статуса требует дальнейшего изучения [2].

Основные факторы риска развития ХОБЛ

Курение является значимым фактором риска для развития ХОБЛ у взрослых старше 30 лет, особенно в странах с достаточным уровнем дохода, однако не менее важным является пассивное курение, биотопливо, инфекции нижних дыхательных путей, в том числе и туберкулез, особенно в странах с низким уровнем жизни и высоким бременем туберкулеза [2,5,16].

Следующим по значимости фактором риска ХОБЛ после курения можно считать загрязнение воздуха в помещениях, вызванное дымом от сжигания биотоплива [17,18]. Около 3 миллиардов человек в мире подвергается воздействию дыма от сгорания биомассы, особенно это касается стран с низким уровнем жизни, где приготовление пищи происходит на открытом огне с использованием биотоплива, по сравнению с 1 млрд. людей, которые курят табак во всем мире. В этих странах обращает

на себя внимание высокая заболеваемость ХОБЛ среди женщин, в сравнении с мужчинами. [18,19]. S. Salvi и его коллеги сообщили, что около 3 миллиардов человек во всем мире подвергаются воздействию дыма от биомассы в качестве топлива [18].

С 2001 года согласно Глобальной инициативе по обструктивной болезни легких (GOLD) в качестве основного диагностического критерия ХОБЛ используется постбронходилатационное соотношение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ), что составляет менее 70% для постановки диагноза ХОБЛ (ОФВ1 / ФЖЕЛ <70%) [20, 21]. Этот диагностический критерий был также одобрен Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS) в 2004 году [22].

Исследование, проведенное в Индии (Дели), с использованием опросника и изменения постбронходилатационного теста показало высокую распространенность ХОБЛ, особенно среди курящих. Распространенность ХОБЛ составила 10,1% (95% доверительный интервал ДИ 8,5-11,9%). Курение табака было самым сильным фактором риска (ОШ 9,48, 95% ДИ 4.22-14.13), далее аэрополлютанты, возраст и биотопливо. Каждый год курения увеличивал риск ХОБЛ на 15%. Прекращение курения снижало риск ХОБЛ на 63%, в сравнении с курильщиками [23].

Еще одним значимым фактором риска ХОБЛ является загрязнение окружающей среды, что косвенно может оказывать влияние на различия в распространенности ХОБЛ среди городского и сельского населения. Несколько исследований сообщили о том, что урбанизация является важным риском в развитии ХОБЛ [24,25]. По литературным данным более 230 миллионов случаев ХОБЛ среди городских жителей в 2010 году, что составляет почти 60% всех случаев ХОБЛ. Быстрые темпы урбанизации во многих частях мира, могут способствовать увеличению распространенности ХОБЛ в глобальном масштабе [25]. Кроме того, распространенность ХОБЛ среди мужчин неизменно выше, чем у женщин во всех регионах мира, независимо от места проживания и категорий доходов. Некоторые авторы ставят под сомнение этиологическую роль пола в развитии ХОБЛ [26], учитывая, что профиль риска среди мужчин, способствует развитию болезни. Недавние обзоры предполагают, что увеличение потребления табака среди женщин в странах с высоким уровнем дохода и более высокий риск воздействия загрязнения воздуха внутри помещений (например, топливо из биомассы, используемые для приготовления пищи и отопления) в странах с низким и средним уровнем дохода может способствовать сокращению гендерных различий в ХОБЛ в будущем [27].

В Великобритании изучалась вероятность развития ХОБЛ у курящих людей из разных этнических групп, наиболее высокую распространенность обнаружили среди белых британских групп, тогда как наименьшее отношение шансов было у чернокожих африканцев (ОШ 0,33, ДИ 0,28-0,38). В определенной степени это связано

с более высоким статусом курения среди британцев (как длительность, так и интенсивность), но возможно следует искать другие причины этнических различий в распространенности ХОБЛ у курящих, в том числе этнические различия в курении, воздействии факторов окружающей среды, повторные респираторные инфекции, статус иммигрантов, метаболизм, зависимость от никотина и дифференциальную восприимчивость к ядовитому воздействию сигаретного дыма [28].

Изучение распространенности ХОБЛ в Южной Каролине в США среди более чем 4 тысяч обследованных курильщиков в возрасте старше 45 лет со стажем от 1 до 30 лет показало, что у 25,6% была диагностирована ХОБЛ, причем у 11,2% к этому времени уже была одышка, ограничивающая их физическую активность, 58,3% продолжали курить до настоящего времени. Распространенность ХОБЛ увеличивалась с увеличением продолжительности курения как среди мужчин, так и среди женщин (среди женщин наибольшая распространенность ХОБЛ при стаже курения 1-9 лет и более 20 лет) [29].

Курение в Китае остается одной из главных нерешенных проблем здравоохранения. В 2013 году курение вызвало около 1,59 миллиона смертей, на которые приходилось 17,38% всех смертей в Китае. Соотношение смертности от курения у мужчин (23,66%) было выше, чем у женщин (8,30%). В городских районах (17,24%) несколько ниже, чем в сельских (17,51%). По данным того же 2013 года курение вызвало сокращение продолжительности жизни в Китае в среднем на 2,04 года, что требует ограничения курения среди населения для снижения заболеваемости и смертности от заболеваний, связанных с курением (ХОБЛ, рак легкого, карцинома носоглотки) [30].

В Италии для выявления недиагностированной ХОБЛ на ранних стадиях проведен скрининг среди лиц старше 35 лет, курильщиков или экс-курильщиков, с или без наличия респираторных симптомов. По результатам спирометрии распространенность ХОБЛ составила 10,4%, причем большая часть курильщиков с ХОБЛ имели респираторные симптомы на момент обследования, но не считали нужным обратиться за медицинской помощью. Следовательно, проведение скрининга функции легких является более значимым для диагностики ХОБЛ, в отличие от диагностики ХОБЛ по обращаемости за медицинской помощью в связи с появлением симптомов, так как большинство курильщиков не считает наличие кашля, мокроты и даже одышки поводом для обращения к врачу [31].

Патогенез поражения легких у курильщиков; табачный дым как патогенетический фактор развития ХОБЛ

Табачный дым оказывает разнонаправленное воздействие на дыхательные пути. Помимо механического раздражения, нарушается работа мерцательного эпителия, возникает замещение нормальной слизистой неположенными клетками, происходят и нарушения в иммунной системе. Развивается нарушение фагоцитоза,

снижение активности макрофагов, что ведет к нарушению защитных функций, в том числе и относительно специфических (кислотоустойчивые микобактерии) и неспецифических инфекций. По мнению разных авторов, дисрегуляция фагоцитоза у пациентов с ХОБЛ, может способствовать увеличению восприимчивости нижних дыхательных путей к бактериальным инфекциям. Экспозиция сигаретного дыма на мышей, инфицированных МБТ, приводила к утолщению альвеолярных перегородок, формированию диффузного инфильтрата макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, а не дискретного очага воспаления, снижению уровня макрофагов, CD4, CD8. Сигаретный дым подавляет защитный иммунный ответ организма на внедрение микобактерии туберкулеза [32].

S.M. O'Leary показал, что альвеолярные макрофаги под влиянием сигаретного дыма становились дефектными в отношении борьбы с *M. Tuberculosis*, что вело к снижению синтеза TNF- α [33]. При сравнении иммунного ответа у курящих и некурящих выявлены нарушения функции макрофагов в отношении неконтролируемого бактериального внутриклеточного роста и снижения ФНО- α , ИФН- γ , Ил-1 β после *Ex Vivo* экспозиции *M. Tuberculosis*. Хотя не все курящие / экс-курильщики были с диагнозом ХОБЛ, вполне вероятно, что существует перекрест относительно нарушения ответа альвеолярных макрофагов на *M. Tuberculosis* из-за курения и ХОБЛ [33].

В других исследованиях так же подтверждается тот факт, что хроническое воздействие табака ухудшает нормальный клиренс, секрецию бронхальной слизи оболочкой, что нарушает барьерные защитные функции и облегчает попадание микобактерий в легкие [34,35]. Рассматривается непосредственное воздействие никотина на ацетилхолиновые рецепторы макрофагов, снижая продукцию фактора некроза опухоли и, таким образом, определяет причинную связь дыма и заражения или прогрессирования специфического воспаления [36,37].

Кроме того, хроническое воспаление в дыхательных путях, вызванное воздействием патогенных частиц, в том числе табачного дыма, способствует развитию системного воспаления, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе ХОБЛ на этапе системных проявлений [3,38,39].

Корейскими учеными изучалось содержание лейкоцитов, С-реактивного белка, интерлейкина 6 (IL-6) и 8 (IL-8) и значений фибриногена в периферической крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от статуса курения, как маркера выраженности воспалительного процесса [40,41,42,43,44,45].

У пациентов с ХОБЛ количество лейкоцитов увеличивалось в зависимости от тяжести ограничения воздушного потока (6,345 \pm 1,769 в GOLD 1, 6,584 \pm 1,844 в GOLD 2, 6,833 \pm 1,875 в GOLD 3-4, $p = 0,03$) и было выше у курильщиков (7,231 \pm 1,957 у курильщиков против 6,136 \pm 1,631 у некурящих, $p < 0,001$). В этом исследовании было установлено, что более высокое количество лейкоцитов независимо связано с худшими показателями ОФВ1 и ЖЕЛ при ХОБЛ, особенно у продолжающих

курить. Выявлена корреляционная связь между количеством лейкоцитов и функцией легких, как результат влияния курения [40]. Следовательно, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови может быть результатом хронического воспаления в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ, которое поддерживается постоянным поступлением частиц табачного дыма у курящих.

Провоспалительное действие табачного дыма (Тунис) показано и на других маркерах воспаления. По сравнению с группой без ХОБЛ, группа ХОБЛ имела более высокие значения СРБ ($2,06 \pm 1,24$ против $11,32 \pm 11,03$ мг / л), ИЛ-6 ($9,28 \pm 4,69$ против $20,27 \pm 5,31$ мг / л) и TNF- α ($18,38 \pm 7,98$ мг / л против $8,62 \pm 3,72$ мг / л). По сравнению с группой, не страдающей ХОБЛ, группа ХОБЛ (курильщики) повышала уровень СРБ (0% против 32%), лейкоцитоз (6% против 16%) с более высоким уровнем ИЛ-6 (81% против 98%) или TNF- α (91% против 100%) [46]. TNF- α оказался повышенным также у бессимптомных курильщиков и бывших курильщиков с ХОБЛ (Бразилия) [47]. Следовательно, курильщики с ХОБЛ имеют более высокие показатели маркеров системного воспаления, что доказывает отрицательное влияние табачного дыма на течение системного патологического процесса.

Учеными из Хьюстона (Техас) было показано, что при неполном сгорании сигаретного дыма образуются частицы наноразмерной сажи, накопление которых в макрофагах легких вызывает активацию Т-хелперов, CD-4 интерлейкинов, которые способствуют развитию и поддержанию воспаления в легких и эмфиземы [48].

Генетические полиморфизмы у курильщиков

В GOLD различных лет неоднократно говорилось о генетической предрасположенности к ХОБЛ, речь идет о дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина у пациентов с ХОБЛ в молодом возрасте [3]. По данным литературы изучаются вопросы различного реагирования на воздействие табачного дыма и $\beta 2$ -агонистов, но работы продолжаются. Возможно, риск развития ХОБЛ при наличии семейной истории несколько выше, чем в общей популяции, по данным литературы далеко не все курильщики (около 20%) предрасположены к развитию ХОБЛ [49,50,51,52].

В Китае изучение полиморфизма гена, определяющего чувствительность $\beta 2$ -адренергических рецепторов, показало, что наличие отдельных типов предрасполагает к более низким показателям ОФВ1 и ФЖЕЛ, причем при увеличении истории курения оба эти фактора увеличивают риск развития ХОБЛ [53].

Другое когортное исследование в Китае (306 с ХОБЛ и 743 здоровых, у всех был хронический кашель более 2 лет или история курения больше 20 лет), направленное на изучение влияния полиморфизма генов на снижение функции легких и вероятность развития ХОБЛ, продолжавшееся 10 лет, так же показало, что у отдельных когорт пациентов, курение значимо снижало функцию легких, в сравнении с другими группами, и способствовало формированию ХОБЛ [54].

Отказ от курения и его влияние на течение ХОБЛ

Большинство курящих пациентов входят в группу риска по развитию ХОБЛ, а продолжающие курить на фоне ХОБЛ имеют более выраженные симптомы, ускоренное снижение функции легких, более высокий уровень инвалидизации и смертности. Отказ от курения является единственным наиболее эффективным способом профилактики ХОБЛ или уменьшения его прогрессирования. Шансы на отказ от курения в большинстве случаев невелики, эффективность их зависит от индивидуальных характеристик пациента, поэтому знание предикторов отказа от курения может способствовать разработке более эффективных мер по прекращению курения для пациентов с ХОБЛ. Были объединены результаты многочисленных обзоров, рассмотрены различные демографические, социальные параметры, статус курения, уровень никотиновой зависимости, физическое и психическое здоровье, состояние дыхательной системы. Выяснено, что пациенты с ХОБЛ с высоким уровнем образования, благоприятным психологическим состоянием, лица, живущие без партнера, с большей вероятностью успешно бросят курить в долгосрочной перспективе [55].

Положительное влияние отказа от курения доказано во многих исследованиях. Курящие и некурящие, в том числе бывшие курильщики различаются по скорости снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [56]. Курение ускоряет снижение (ОФВ1) у восприимчивых субъектов, в том числе на фоне взаимодействия с неблагоприятными факторами окружающей среды [56].

В других исследованиях четко доказано, что прекращение курения благоприятствует росту ОФВ1, при этом преимущество сохраняется после 11 лет у устойчиво «бросивших» [57] и сокращается смертность в течение 14-ти лет [58].

В Великобритании в течение 3 лет наблюдали пациентов в ХОБЛ и оценивали смертность от всех причин, незапланированные госпитализации по респираторным причинам и посещение отделения неотложной помощи. 16 479 пациентов с ХОБЛ, средний \pm SD возраст $70,1 \pm 11,1$ года. Анамнез курения известен в 91,3%: 35,1% активных курильщиков, 54,3% бывших курильщиков, 1,9% никогда не курили. Среди активных курильщиков преобладали более молодые. По сравнению с активными курильщиками ($n = 5787$) у экс-курильщиков ($n = 8941$) значительно сократился риск смерти, отношение рисков (95% доверительный интервал) 0,78 (0,70-0,87), госпитализация, 0,82 (0,74-0,89) и посещаемость отделения неотложной помощи, 0,78 (0,70-0,88). У бывших курильщиков значительно снижается риск всех неблагоприятных исходов. 14,6% смертельных исходов и респираторных заболеваний и 11,8% случаев обострений можно было бы избежать, если бы все курильщики отказались от курения [59].

Мотивация к отказу от курения должна стать одной из главных составляющих лечения ХОБЛ. Учеными из университета Сеула проведена оценка выраженности ни-

котинной зависимости (тест Фогельстрема) и влияние различных факторов на формирование зависимости; 60% опрошенных имели высокий или умеренный уровень зависимости, при среднем анамнезе курения 44 пачка/лет. Множественный логистический регрессионный анализ показал, что высокий уровень образования (ОШ 1,286, ДИ 95%, 1,036-1,596, $p = 0,023$), возраст <70 (ОШ 6,407, 95%, 1,376-29,830, $p = 0,018$) и наличие бронхиальной обструкции (ОШ 6,996, ДИ 95%, 1,388-3,998, $p = 0,018$) были связаны в формировании никотиновой зависимости, тогда как корреляции с количеством выкуриваемых сигарет выявлено не было. Следовательно, врачи должны предоставить различные стратегии вмешательства в отношении прекращения курения для нынешних курильщиков с ХОБЛ в соответствии с их уровнем образования, возрастом и серьезностью обструкции воздушного потока [60].

В итальянском исследовании показано, что отказ от курения снижает риск смерти от ХОБЛ у лиц в возрасте 70-74 лет [61]. Аналогичное австралийское исследование показало снижение госпитализации из-за ХОБЛ в течение 5-14 лет после прекращения курения даже в пожилом возрасте [62]. Снижение госпитализации было продемонстрировано при отказе от курения как у мало куривших, так и имеющих длительный стаж курения [63]. Снижался риск обострений при увеличении продолжительности отказа от курения [64]. Дальнейшее развитие программ по отказу от курения, несомненно, будет иметь положительное влияние на предупреждение развития ХОБЛ в молодом возрасте, снижение госпитализации и смертности в пожилом возрасте, присоединение и развитие сопутствующей инфекционной и неинфекционной патологий [59].

Заключение

Представляется целесообразным:

- Разрабатывать и внедрять программы по отказу

от курения среди пациентов как на ранних стадиях при малом стаже курения, так и при большой продолжительности курения для профилактики развития или прогрессирования ХОБЛ и других инфекционных и неинфекционных заболеваний и осложнений.

- Предлагается в каждом учреждении ввести строгие дисциплинарные мероприятия по предотвращению курения среди пациентов, причем нужно говорить и об амбулаторном и о стационарном этапе медицинской помощи (запрещение курения в помещениях стационара, наличие мест для курения в труднодоступных местах, ограничение времени доступа к местам для курения)

- Использовать возможности имеющихся на фармацевтическом рынке препаратов, способных облегчить отказ от курения у пациентов уже имеющих ХОБЛ, так и желающих отказаться от курения.

Данный обзор подготовлен в рамках гранта РФФИ по теме «Разработка системы мероприятий по профилактике развития туберкулеза у лиц курящих и страдающих хронической обструктивной болезнью легких» № 17-16-55012/17. ■

Багешева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета МЗ РФ, г.Омск, Мордык Анна Владимировна, доцент, доктор медицинский наук, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета МЗ РФ, г.Омск, Горбатовых Екатерина Валерьевна, врач-эксперт, ФКУ ГБ МСЭ по Омской области, г. Омск, Автор, ответственный за переписку - : Багешева Наталья Викторовна, 644099, г.Омск, ул.Ленина, 12, телефон мобильный 8-923-672-00-20, e-mail: ppi100@ambler.ru.

Литература:

1. Martinez F.D. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 871-78.
2. Klaus F., Rabe M.D., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2017; 389 (10082): 1931-1940.
3. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD; <http://goldcopd.org/gold-2017-globalstrategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (accessed Nov 26, 2016).
4. Vos T., Allen C., Arora M. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545-60.
5. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Dec; 5(2): 020415. Published online 2015 Dec 20. doi: 10.7189/jogh.05-020415
6. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. *Lancet Respir Med*. 2017 Sep; 5(9): 691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X. Epub 2017 Aug 16.
7. Gershon A.S., Warner L., Cascagnette P., Victor J.C., To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378: 991-96.
8. Wang H., Naghavi M., Allen C. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
9. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., Manfreda J., Kanner R.E., Connett J.E. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-39.

10. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
11. Franssen F.M., Soriano J.B., Roche N. et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 568–76.
12. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5 (2): 20415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
13. Han M.K., Postma D., Mannino D.M. et al. Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1179–84.
14. Sorheim I.C., Johannessen A., Gulsvik A., Bakke P.S., Silverman E.K., DeMeo D.L. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010; 65: 480–85.
15. Luoto J.A., Elmstahl S., Wollmer P., Pihlsgard M. Incidence of airflow limitation in subjects 65–100 years of age. *Eur Respir J* 2016; 47: 461–72.
16. Painwels R.A., Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004; 364: 613–20. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16855-4.
17. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
18. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–43.
19. Salvi S.S., Manap R., Beasley R.. Understanding the true burden of COPD: the epidemiological challenges. *Prim Care Respir J*. 2012; 21: 249–51. doi: 10.4104/pcrj.2012.00082.
20. GOLD. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014. Available: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf Accessed: 25 November 2015.
21. GOLD. *2005 Update: Executive summary, global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD*. Washington, D.C.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2005. Available: <http://www.goldcopd.com>. Accessed: 25 November 2015.
22. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23: 932–46. doi: 1.183/09031936.04.00014304.
23. Vibha S, Singla R, Chowdhury R. An epidemiological profile of chronic obstructive pulmonary disease: A community-based study in Delhi. *J Postgrad Med*. 2017 Jan-Mar; 63(1): 29–35. doi: 10.4103/0022-3859.194200.
24. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006; 27: 397–412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805.
25. Musafiri S., van Meerbeeck J., Musango L. et al. Prevalence of atopy, asthma and COPD in an urban and a rural area of an African country. *Respir Med*. 2011; 105: 1596–605. doi: 10.1016/j.rmed.2011.06.013.
26. Lopez Varela M.V., Montes de Oca M., Halbert R.J. et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2010; 36: 1034–41. doi: 10.1183/09031936.00165409.
27. Beaglehole R., Bonita R., Alleyne G. et al. UN High-Level Meeting on Non-Communicable Diseases: addressing four questions. *Lancet*. 2011; 378: 449–55. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60879-9.
28. Gilkes A., Hull S., Durbaba S. et al. Ethnic differences in smoking intensity and COPD risk: an observational study in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017 Sep 4; 27(1): 50. doi: 10.1038/s41533-017-0052-8.
29. Liu Y., Pleasants R.A., Croft J.B. et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Jul 21; 10: 1409–16. doi: 10.2147/COPD.S82259.
30. Liu Y.N., Liu J.M., Liu S.W. et al. Death and impact of life expectancy attributable to smoking in China, 2013. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017 Aug 10; 38(8): 1005–1010. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2017.08.002.
31. Capozzolo A., Castellana G., Dragonieri S. et al. Voluntary lung function screening to reveal new COPD cases in southern Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jul 11; 12: 2035–2042. doi: 10.2147/COPD.S136357.
32. Shang S., Ordway D., Henao-Tamayo M. et al. Cigarette smoke increases susceptibility to tuberculosis evidence from in vivo and in vitro models. *J Infect Dis*. 2011; 203: 1240–8.
33. O'Leary S.M., Coleman M.M., Chew W.M. et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1430–6.
34. Pierson T., Learmonth Pierson S., Pinto D., van Hoek M.L. Cigarette smoke extract induces differential expression levels of beta defensin peptides in human alveolar epithelial cells. *Tob Induc Dis*. 2013; 11: 10.
35. Domagala Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59(6): 19–34.
36. Agarwal A., Agrawal V.K. Impact of tobacco smoke on tuberculosis: A case control study. *NJIRM* 2011; 2: 38–42.
37. Leung C.C., Yew W.W., Chan C.K. et al. Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 738–45.
38. Chung K.F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J*. 2008 Jun; 31(6): 1334–56. doi: 10.1183/09031936.00018908.

39. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Jul; 59(7): 574-80.
40. Hyeon-Kyoung K., Kang H., Song P et al. Systemic White Blood Cell Count as a Biomarker Associated with Severity of Chronic Obstructive Lung Diseases 2017 Jul; 80(3): 304-310. doi: 10.4046/trd.2017.80.3.304
41. Mannino D.M., Valvi D., Mullerova H., Fibrinogen T.R. COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort. *COPD*. 2012 ;9: 359-366.
42. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2011; 12: 146.
43. Walter R.E., Wilk J.B., Larson M.G. et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest*. 2008; 133: 19-25.
44. Singh D., Edwards L., Tal-Singer R., Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res*. 2010; 11: 77.
45. Celli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1065-1072.
46. Mosrane Y., Bougrida M., Alloui A.S. et al. Systemic inflammatory profile of smokers with and without COPD *Rev Pneumol Clin*. 2017 Aug 21. pii: S0761-8417(16)30147-X. doi: 10.1016/j.pneumo.2017.07.003.
47. Caram L.M., Ferrari R., Nogueira DL, Oliveira M, Francisqueti F.V, Tanni SE, Corrêa CR, Godoy I. Tumor necrosis factor receptor 2 as a possible marker of COPD in smokers and ex-smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jul 7; 12: 2015-2021. doi: 10.2147/COPD.S138558.
48. Kheradmand F, You R, Hee Gu B., Corry D.B. Cigarette Smoke and DNA Cleavage Promote Lung Inflammation and Emphysema. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2017; 128: 222-233.
49. Zuo L., He F., Sergakis G.G. et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307: 205-18.
50. Hobbs B.D., Hersh C.P. Integrative genomics of chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 452: 276-86.
51. Kim W.J, Oh Y.M., Lee J.H. et al. Genetic variants in HHIP are associated with FEV1 in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, VIC)* 2013; 18: 1202-9.
52. Wang B., Zhou H., Yang J. et al. Association of HHIP polymorphisms with COPD and COPD-related phenotypes in a Chinese Han population. *Gene* 2013; 531: 101-5.
53. Zhao H., Wu X., Dong C.L., Wang B.Y., Zhao J., Cao X.E. Association Between ADRB2 Genetic Polymorphisms and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study in a Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Aug; 21(8): 491-496. doi: 10.1089/gmb.2017.0030.
54. Zhao J., Li M., Chen J., Wu X. et al. Smoking status and gene susceptibility play important roles in the development of chronic obstructive pulmonary disease and lung function decline: A population-based prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun; 96(25): 7283. doi: 10.1097/MD.00000000000007283.
55. Van Eerd E.A.M., van Schayck O.C.P., Wesseling G, et al. Predictors of long-term smoking cessation in patients with COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700561 [https://doi.org/10.1183/13993003.00561-2017].
56. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A. et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
57. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-679
58. Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A., et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-239.
59. Josephs L., Culliford D., Johnson M. et al. Improved outcomes in ex-smokers with COPD: a UK primary care observational cohort study. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602114 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.02114-2016].
60. Sim Y.S., Lee J.H., Kim K.U. et al. Determinants of Nicotine Dependence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Jul; 80(3): 277-283. doi: 10.4046/trd.2017.80.3.277.
61. Carreras G., Pistelli F., Falcone F. et al. Reduction of risk of dying from tobacco-related diseases after quitting smoking in Italy. *Tumori* 2015; 101: 657-663.
62. Tran B., Falster M.O., Douglas K. et al. Smoking and potentially preventable hospitalisation: The benefit of smoking cessation in older ages. *Drug Alcohol Depend* 2015; 150: 85-91.
63. Godtfredsen N.S., Vestbo J., Osler M. et al. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002; 57: 967-972
64. Au D.H., Bryson C.L., Chien J.W. et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 457-463.