

ТЮТЮНОПАЛІННЯ – ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ю.М. Казаков, д. мед. н., професор; С.І. Треумова, д. мед. н., доцент; Є.Є. Петров, к. мед. н., доцент /ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, Полтава/

«Паління – шлях в нікуди»

Найвизначніше місце серед бронхолегеневої патології займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). За визначенням робочої групи Асоціації фізятрів і пульмонологів України (2004) ХОЗЛ – це хронічне захворювання запального характеру, переважно з ураженням периферичних відділів респіраторної системи з розвитком емфіземи, що проявляється необоротною бронхіальною обструкцією, має прогресуючий характер з розвитком у подальшому легеневої недостатності і хронічного легеневого серця [25].

За останні 5 років в усьому світі значно збільшилася захворюваність на ХОЗЛ: у чоловіків – на 25%, у жінок – на 61%, особливо в популяції старше 40 років [6, 12]. Зростає частота тяжкого перебігу цього захворювання, стійкої втрати працездатності та смертності. У структурі смертності ХОЗЛ посідає четверте місце в світі і становить близько 2,8 млн осіб [20, 29]. За прогнозами фахівців до 2020 року ХОЗЛ посідає 3-тє місце в структурі причин смертності [1, 12]. Захворювання діагностується несвоєчасно, про що свідчить малоефективне лікування [5, 28].

Тютюнопаління є основною причиною розвитку ХОЗЛ і раку легень. Так, відмова від паління на 10 років зумовлює зниження ризику смерті від ХОЗЛ до рівня відповідного у осіб, які ніколи не палили.

За даними Ю.І. Феценко, Л.О. Яшиної [26], витрати коштів на лікування ХОЗЛ в 2,2 разу перевищують витрати на лікування бронхіальної астми (БА), що зумовлено частим стаціонарним лікуванням хворих на ХОЗЛ та соціальними витратами. Згідно з прогностичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2020 року затрати на ХОЗЛ займуть 5-те місце в світі за соціально-економічними показниками. Збільшилася кількість хворих з хронічним легеневим серцем (ХЛС) як ускладненням ХОЗЛ, летальність від якого

становить 67% і посідає 3-тє місце після артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема серед причин смерті людей старше 50 років [12, 20].

Багато експертів повідомляють, що ХОЗЛ слід розглядати не інакше, як поліморбідний стан [35]. Встановлено, що фоном, на якому маніфестує ХОЗЛ, часто є метаболічні порушення (периферична міопатія, дефіцит маси тіла, кахексія), цукровий діабет (ЦД) [4], АГ [43], ІХС [42], серцева недостатність [41], інфільтративні захворювання легень [28,37], пухлини легень [33], а також первинна гіпертензія [38]. За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України на сьогоднішній день поширеність метаболічного синдрому набула характер пандемії, даний синдром зустрічається приблизно у 30% жителів планети. Деякі автори [4, 19, 27] відмічають, що ХОЗЛ можна розглядати як незалежний маркер деяких компонентів метаболічного синдрому, таких як зниження толерантності до вуглеводів, ЦД 2-го типу, АГ або редукція мінеральної щільності кісткової тканини. Вони не тільки погіршують клінічну картину ХОЗЛ, але і його прогноз. Так, найчастіше (25% випадків) хворі помирають від кардіоваскулярних причин [3, 39, 40]. Клінічна значущість поєднаної патології прогресивно збільшується по мірі старіння населення.

Таким чином, значна поширеність, часті загострення, залучення у патологічний процес суміжних внутрішніх органів, тяжкість ускладнень, тривала непрацездатність хворих, а також великі економічні витрати зумовлюють актуальність вивчення проблеми розвитку ХОЗЛ.

Дана проблема визначена міжнародними експертами в документі «Global initiative for chronic obstructive lung disease» – GOLD, прийнятому у вересні 2000 року на конгресі Європейського респіраторного товариства [36]. Визначено Всесвітній день боротьби з ХОЗЛ,

БА. В 2012 році вже третій раз було проведено Всесвітній день спірометрії, присвячений простому і доступному методу діагностики бронхообструктивних захворювань легень – ХОЗЛ, БА.

На сьогодні тютюнопаління є причиною багатьох тяжких захворювань, які призводять до передчасної смерті, та значною медико-соціальною проблемою: в структурі смертності це 4 млн осіб щорічно [30]. Найбільш важливими причинами такої ситуації може бути збільшення числа осіб, що палять, недостатньо адекватні та ефективні профілактичні заходи, спрямовані на зниження та припинення тютюнопаління. За даними МОЗ України за 2012 рік кількість осіб, які палять у віці старше 18 років, становила 8,6 млн. В західних та південних регіонах України палить 63% населення, 45% чоловіків та 8% жінок палять щоденно. Очікується, що до 2025 року понад 500 млн жінок будуть палити, що становитиме близько 20% всього жіночого населення [1].

Тютюнопаління провокує розвиток ХОЗЛ, це один із вагомих етіопатогенетичних факторів ризику захворювання. Ріст поширеності паління у світі супроводжується збільшенням захворюваності на ХОЗЛ. У осіб, що палять, захворювання набуває більш тяжкого, тривалого перебігу, з частими ускладненнями, такими як ХЛС, вторинна легенева гіпертензія. Дані літератури свідчать про збільшення числа хворих з ХЛС у поєднанні з багатьма захворюваннями внутрішніх органів, особливо серцево-судинної системи, що частіше пов'язано з подібними факторами їх ризику: паління, похилий вік тощо [12, 18, 37]. Ризик їх розвитку зростає залежно від кількості випалених цигарок [10, 44].

Доведено негативний вплив як активного, так і пасивного паління. За даними Американської асоціації здоров'я пасивне паління щорічно сприяє виникненню серцево-судинних захворювань у 35–62 тисяч осіб. У тих, хто не палить,



вдихання вторинного тютюнового диму на 25% збільшує ризик виникнення ІХС [13].

Тютюнова залежність включена до рубрики МКХ-10 – Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин [16].

Незважаючи на те, що патологічний вплив паління було підтверджено даними численних досліджень, людство і надалі не може відмовитися від цієї пагубної звички. Тривале тютюнопаління (індекс паління – 10–20 пачко-років) призводить у 82% випадків до розвитку ХОЗЛ, ендотеліальної дисфункції (ЕД), легеневої недостатності та є причиною смерті від раку легень в 90% [28] всіх випадків, захворювань серцево-судинної системи – в 25% [3], таких ускладнень, як емфізема легень, – в 75% [25, 31]. Встановлено, що хімічні компоненти тютюнового диму, а їх близько 4 тисяч, чинять шкідливий вплив на органи дихання, негативно діють на хромосомний апарат ДНК, спричиняють мутагенні uszkodження, викликають незворотні зміни гладеньком'язових клітин, сприяють розвитку ЕД. Під впливом паління активуються процеси вільнорадикального окислення, які відіграють значну роль у формуванні бронхообструкції, особливо під час загострень захворювання. Вдихання тютюнового диму згубно впливає на скелетні м'язи хворих на ХОЗЛ. Останні дослідження показали, що у осіб, які палять, функціональні показники квадрицепса стегна на 17% нижче, ніж у осіб, які не вживають тютюну [17]. Як зазначають автори, основою цих порушень є токсична дія компонентів диму на м'язові клітини, а також хронічне отруєння чадним газом. Патогенез ураження судин при тютюнопалінні включає каскад патофізіологічних і біохімічних реакцій. Нікотин погіршує процеси мікроциркуляції в судинах легень, призводить до порушень нейроендокринної регуляції.

Багато авторів [1, 21] відмічають, що комбінований вплив тютюнового диму та виробничих полутантів найбільш шкідливий, що зумовлено загальним патологічним механізмом впливу на легеневу тканину: тютюновий дим, як і фібриногенний пил, підвищує утворення в легенях активних форм кисню. Особливо катастрофічні наслідки паління приносять у випадку, коли у особи є схильність до порушення синтезу оксиду азоту. Поєднання паління зі стресовими ситуаціями, підвищенням артеріального тиску збільшує ризик спазму коронарних судин, розриву атеросклеротичної бляшки, що може стати причиною гострої ішемії з летальним результатом. У осіб, що палять, з наявністю дефіциту α -антитрипсину

значно швидше розвивається та прогресує емфізема легень, формуються бронхоектази.

Основна проблема, яка пов'язана з ХОЗЛ, полягає в тому, що захворювання на ранніх стадіях має безсимптомний перебіг, а на етапі розвитку симптомів, як правило, констатують вже значні порушення. Так, явні клінічні ознаки захворювання виникають при звуженні бронхів на 50%, тоді як гіпоксія – один з основних наслідків паління – зумовлює дисфункцію різних органів і систем. За даними Європейського респіраторного суспільства тільки 25% випадків ХОЗЛ діагностується своєчасно. Наявність у тютюновому димі високих концентрацій монооксиду вуглецю сприяє посиленню гіпоксії – однієї з головних причин прогресування захворювання. Згідно з сучасними даними гіпоксія є сильним стимулом синтезу і вивільнення ендотеліну-1 (ЕТ-1), вона індукує експресію гена – ендотеліна і викликає ендотеліальну вазоконстрикцію, призводить до розвитку ЕД [11].

В ході досліджень І.В. Редчиць, С.І. Треумової (2005) [24] доведено, що вже на ранній стадії ХОЗЛ, навіть в період ремісії захворювання при незначному індексі паління (5 пачко-років), вміст ЕТ-1 достовірно збільшується на $0,4 \pm 0,02$ пмоль/л, а в період загострення – на $1,2 \pm 0,3$ пмоль/л. Це свідчить про початкові зміни ендотелію, тобто вже має місце його дисфункція внаслідок збільшення вазоконстрикторів, яким є ЕТ-1.

Отримані авторами дані збігаються з літературними [5, 8, 11] і свідчать про участь ЕТ-1 у розвитку ХОЗЛ, основним етіопатогенетичним ризиком якого є тютюнопаління. Вивчення цієї залежності має важливе практичне значення в патогенезі ХОЗЛ, оскільки гіпоксія постійно супроводжує бронхолегеневі захворювання, погіршує їх перебіг, призводить до ранніх тяжких ускладнень і смертності [26, 28]. Тобто на порушення ендотеліальної функції при ХОЗЛ значний вплив має така шкідлива звичка, як паління [9].

У дослідженнях Д.Д. Зебріно (2004) [8] повідомляється, що паління – це ендотеліальний стимул ураження судин. Ураження ендотелію відмічається і у людей, які активно палять, при нормальній функції легень, що свідчить про раннє порушення тонусу судин і гемостазу, що впливає на появу основних клінічних проявів ХОЗЛ [7]. Паління викликає раннє порушення функціональної активності ендотелію, що підтверджено вивченням діаметра плечової артерії. Ймовірно, це пов'язано з тим, що компоненти тютюнового диму викликають незво-

ротні зміни шару гладеньком'язових клітин, зменшують їх відповідь на вазодилататори [6, 7, 11]. Результатами досліджень авторів було доведено, що навіть на ранньому етапі розвитку ХОЗЛ виявлено достовірне зниження вмісту метаболітів оксиду азоту – на 21% порівняно з групою здорових осіб [24].

В ході досліджень В.В. Єфімова, В.І. Блажко, Л.С. Воєйкової (2005) [7] доведено, що у осіб, що палять, при індексі паління більше 15 пачко-років порівняно зі здоровими особами відмічається достовірне зниження вмісту метаболітів NO, підвищення концентрації ЕТ-1, збільшення вихідного діаметра плечової артерії, зниження потік-залежної та незалежної вазодилатації. Це свідчить про розвиток ураження ендотелію у осіб, що активно палять. Доведено, що зміни показників функції ендотелію у осіб з тривалим стажем паління і у хворих з початковими стадіями ХОЗЛ I–II стадії (легкий та помірний ступінь) виражені в однаковій мірі, не залежать від ступеня бронхіальної обструкції та корелюють з індексом паління (кількість пачко-років). При ХОЗЛ III стадії (тяжкий ступінь) ці зміни наростають, досягаючи найбільшого виявлення у осіб з дуже тяжким перебігом захворювання – IV стадія (дуже тяжкий ступінь).

У дослідженнях Х.М. Маркова (2004) [14] продемонстровано, що оксид азоту інгібує ріст судин гладеньком'язових клітин та агрегацію тромбоцитів, а також експресію та адгезію нейтрофілів до ендотелію. Одним із механізмів адгезії є інактивація аніонів супероксиду. Це сприяє зменшенню uszkodження ендотелію та прогресуванню захворювання. Проте слід зазначити, що у високих концентраціях метаболіти оксиду азоту виявляють не регуляторну, а цитотоксичну дію, що зумовлює прискорення прогресування запальних і аутоімунних порушень [2]. У дослідженнях С.І. Треумової (2004), В.В. Єфімова, В.І. Блажко, Л.С. Воєйкової (2005) [7, 24] встановлено, що у курців значно знижується вміст аскорбату, токоферолу, наростає кількість продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що зумовлює uszkodження ендотелію кисневими радикалами та розвиток ЕД. Кисневі радикали призводять до звуження судин, що зумовлює підвищення в них тиску. Підвищене утворення кисневих радикалів спричиняє зниження NO-продукуючої активності. Важливо і те, що супероксидний аніон взаємодіє з NO і утворює пероксинітрил, який є стійким і високотоксичним, руйнує ДНК, викликає апоптоз клітин [15].

Тобто тютюнопаління призводить до оксидантного та генотоксичного стресу. Дисбаланс

у системі «оксидантний стрес – антиоксидантний захист» є однією з патологічних ланок багатьох хронічних захворювань, в тому числі ХОЗЛ, наслідком якого є тютюнопаління – вагомий етіопатогенетичний фактор ризику захворювання. Інтенсифікація вільнорадикального окислення зумовлена палінням, гіпоксією, стресовим впливом. У таких випадках виникає хибне коло: гіпоксія, що розвивається, призводить до подальшого посилення процесів ПОЛ і окисної модифікації білків, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту, що надалі сприяє посиленню гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, розвитку ЕД [2, 23]. Це одна з патогенетичних ланок розвитку і прогресування патологічного бронхолегеневого процесу. Активація системи ПОЛ є одним із чинників погіршення перебігу бронхолегеневої патології, розвитку ХЛС.

Таким чином, оксидантний стрес відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні ХОЗЛ, одним із пускових моментів якого є тютюнопаління. З оксидантним стресом тісно пов'язаний нітрозольний стрес. Він розвивається внаслідок дії активних метаболітів оксиду азоту і разом з оксидантним стресом призводить до порушення ланки тканинного дихання, ушкодження фосfolіпідів клітини і субклітинних мембран, ДНК, функції ферментів і загалом – до руйнування клітини. Активація вільнорадикальних процесів у осіб, що палять, призводить до значних порушень ендотеліальної функції – вазоконстрикції та вазодилатації, що було доведено дослідженнями авторів [23]. Авторами було вивчено кореляційні зв'язки між ДК і NO ($r = -0,82, p < 0,01$) та СОД і NO ($r = 0,75, p < 0,05$). Порушення метаболізму оксиду азоту відіграють значну роль у патогенезі бронхолегеневих захворювань.

Тютюнопаління призводить також до змін концентрації ліпідів крові, що стосується насамперед холестерину ліпопротеїдів високої та низької густини (ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ), особливо у поєднанні ХОЗЛ з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, у осіб похилого та старечого віку. Спостерігається зниження вмісту в сироватці крові ХС ЛПВГ та підвищення рівня ХС ЛПНГ серед курців порівняно з особами, що не палять [30, 37].

Дослідженнями В.А. Чернишова, О.Г. Гапонової (2011) [27] доведено, що паління понад 20 цигарок щоденно достовірно підвищує співвідношення ХС ЛПНГ / ХС ЛПВГ у середньому на 22,1%, при цьому додатковий внесок

паління в підвищення співвідношення тригліцериди (ТГ) / ХС ЛПВГ становить 9,4%. Тобто ступінь порушення ліпідного обміну у курців залежить від кількості викурених цигарок.

Отримані дані автори пояснюють відомим атерогенним впливом на ліпідний спектр крові монооксиду вуглецю, що міститься в тютюновому димі. Він зумовлює ураження ендотелію судин, зниження активності ендотеліальної ліпопротеїдліпази, лецитин-холестерин-ацилтрансферази, що призводить до порушення метаболізму і транспорту ліпідів атерогенного характеру з відповідним підвищенням рівня загального холестерину, ХС ЛПНГ, ТГ та зменшенням рівня ХС ЛПВГ [9, 32]. Порушення холестерин-акцепторних властивостей ЛПВГ призводить до сповільнення зворотного транспорту холестерину, затримки останнього в судинному ендотелії, що прискорює атеросклеротичне ураження судин, погіршує дифузю кисню у тканини [30, 34].

Внаслідок зазначених порушень ХС ЛПНГ, особливо їх окислені форми, гальмують експресію eNOS, знижують рівень NO, що призводить до розвитку ЕД та прогресування захворювання.

Дані авторів переконливо показують, що у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою між порушеннями ліпідного обміну та ЕД є кореляційні зв'язки: ХС ЛПНГ і NO ($r = -0,68, p > 0,05$), ХС ЛПНГ і ET-1 ($r = 0,62, p > 0,05$).

Рання діагностика ХОЗЛ – одна з найскладніших проблем респіраторної медицини. На жаль, сьогодні не існує простого тесту, який би мав 100% чутливість та специфічність. Тютюнопаління викликає порушення в кожній ланці дихального ланцюга організму: змінюється функція зовнішнього дихання (ФЗД), дифузна здатність легень, оксигенація крові, транспорт кисню до тканин, порушується дренажна функція бронхіального дерева, розвивається легенева недостатність. Тому важливим методом у діагностиці ХОЗЛ на ранньому етапі його розвитку є визначення функції зовнішнього дихання, яка становить найбільшу діагностичну цінність. Слід зазначити, що ХОЗЛ виникає значно раніше, ніж виявляються порушення вентиляції, тобто при незначному індексі паління. Авторами було вивчено показники бронхіальної прохідності та бронхолітичний ефект у осіб, що палять (курці), порівняно з групою здорових осіб та хворих на ХОЗЛ II стадії. Аналіз досліджень показав, що у курців такий швидкісний показник бронхіальної прохідності, як потужність форсованого видиху (ПТХМ_{вид}), становив $3,6 \pm 0,5$ л/сек,

потужність форсованого вдиху (ПТХМвд) – $3,9 \pm 0,6$ л/сек ($p < 0,05$), тоді як у здорових осіб ПТХМ_{вид} – $4,2 \pm 0,8$ л/сек ($p > 0,05$). ПТХМвд залишилася без змін. Пікфлоуметрія, показники якої свідчать про пікову швидкість видиху, становила $422,0 \pm 8,3$ л/хв ($p < 0,05$), тоді як у здорових осіб – $508,0 \pm 9,3$ л/хв ($p > 0,05$), що відображає наявність бронхообструкції та є орієнтиром для призначення лікування. Вивчені показники бронхіальної прохідності свідчать про значне зниження швидкості видиху у курців, що слід пояснити впливом паління на функцію бронхів. Це підтверджується вивченням даних показників до і через 10 хвилин після вдиху бронхолітика – салбутамолу 200 мг. Бронхолітичний ефект вивчався згідно з розробленою авторами (Треумова С.І., Редчиць І.В., Бойко Н.Г., 1990 [22]) формулою:

$$M = \frac{M_{\text{вихідне}} - M_{\text{після бронхолітика}}}{M_{\text{належне}}} 100\%.$$

Тест проводився за допомогою середньої величини від суми ПТХМ_{вид}, життєвої ємності легень (ЖЕЛ). У осіб, що палили, бронхолітичний ефект збільшувався на 12%, що свідчить про наявність бронхоспазму, тоді як у здорових осіб він майже не змінювався. Це вказує на те, що здорові бронхи не реагують на бронхолітик, тому бронхолітичний ефект відсутній. У хворих на ХОЗЛ II стадії ці показники були зміненими ще більше: так, ПТХМ_{вид} у них становив $3,2 \pm 0,4$ л/сек, пікова швидкість видиху (ПШВ) – $380,0 \pm 11,0$ л/хв ($p < 0,05$).

Одночасно паління призводить і до порушення діяльності серцево-судинної системи: збільшується число серцевих скорочень (ЧСС) на 10–20 уд./хв, підвищується артеріальний тиск, з'являються аритмії.

Таким чином, отримані авторами результати дослідження підтвердили, що паління – це один із чинників ризику розвитку бронхолегеневих захворювань, це шлях в нікуди. Коморбідність при ХОЗЛ є серйозною проблемою. Про зв'язок паління з розвитком ХОЗЛ свідчить і той факт, що після припинення паління симптоми захворювання дещо регресують, якщо хворий палив нетривалий час. Після припинення паління показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) стає таким, як і у осіб, що не палили.

Соціальне значення паління витікає з показників смертності осіб, що палили. Так, смертність осіб, які відмовилися від паління, знижується і через 10 років є порівняною зі смертністю тих, хто ніколи раніше не палив. Причому частота паління більше 25 цигарок на день зумовлює



підвищення показників смертності у 30 разів порівняно з особами, що не палять [29].

Особливе місце в профілактиці ХОЗЛ займає відмова від паління. Відомо, що нікотин є наркотичною речовиною, до нього легко виникає звикання або болюча пристрасть з явищами абстиненції. В цій ситуації припинення паління є складним завданням, багато осіб потребують спеціальної медичної допомоги. Лікування тютюнової залежності має базуватися на принципах міжособистісного контакту лікаря і пацієнта, значну роль відіграють препарати, що містять нікотин. В США з 1976 року за ініціативою Американського протикаркового суспільства кожен рік 19 листопада відмічається як День відмови від паління, а за ініціативою ВООЗ з 1988 року 31 травня проголошено Всесвітнім днем без тютюну. Причому дні відмови від паління організуються з використанням нових форм та технологій, які здатні захопити молодь.

У 2007 році Великобританія ввела заборону на паління у громадських місцях. З того часу кількість звернень до лікарень з серцевими нападами скоротилася на 1200 випадків на рік.

При первинній профілактиці паління слід орієнтуватися на Європейську хартію про заборону тютюну, у якій зазначено: «Кожна людина має право на свіже повітря, вільне від тютюнового диму; має право на інформацію про ризик для здоров'я, який пов'язаний із вживанням тютюну; всі люди мають право на вільне від тютюнового диму повітря в закритих суспільних місцях та транспорті». На сьогодні вживаються заходи боротьби з тютюнопалінням на державному рівні: прийнято закон «Про обмеження тютюнопаління», який забороняє прилюдне паління представникам істеблшменту – еліти політики, культури, спорту, медицини, щоб тим самим обмежити рекламу паління, пропаганду образу людини, що палить. Розробка заходів загального і медичного характеру щодо боротьби з тютюнопалінням має будуватися з урахуванням вікових, професійних, соціальних, ментальних особливостей населення, що є складним, але необхідним процесом. Слід зробити все для маргіналізації тютюну в суспільстві як основи профілактики ХОЗЛ, а також канцерогенезу.

Таким чином, паління – не тільки поведінкова особливість, це високоагресивний пошкоджуючий фактор, який у визначених умовах (наприклад, генетичної схильності) відіграє ще більш значну негативну роль. І якщо окремо взятому курцю поталанить і він довгі роки залишиться здоровим, то для суспільства в цілому паління – страшне лихо. Тільки

боротьба з тютюнопалінням може зумовити суттєві зрушення в структурі захворюваності та смертності. Слід пам'ятати цінні слова: «Чисті легені – відкрите серце».

Література

1. Бабанов С.А., Аверина О.М. ХОБЛ. История болезни / С.А. Бабанов., О.М. Аверина // Consilium medicum Ukraina. – 2013. – Т. 7, №11. – С. 25–28.
2. Бабінець Л.С. Клініко-патогенетичне обґрунтування впливу тютюнопаління на клінічний перебіг хронічного панкреатиту / Л.С. Бабінець // Здоров'я України. – 2013. – №4. – С. 48–51.
3. Березин А.А. Хроническая болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А.А. Березин // Укр. мед. часопис. – 2009. – №2 (70). – С. 62–68.
4. Боднар П.М., Кононенко Л.О. Метаболический синдром / П.М. Боднар, Л.О. Кононенко // Журн. АМН Украины. – 2000. – Т. 6, №4. – С. 677–685.
5. Головаченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головаченко, М.А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – №11. – С. 38–40.
6. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 50–58.
7. Ефимов В.В. Показатели функции эндотелия и функциональное состояние респираторной системы при различной степени тяжести вентилиционных нарушений у больных ХОЗЛ / В.В. Ефимов, В.И. Блажок, Л.С. Воейкова // Укр. тер. журн. – 2005. – №4. – С. 81–82.
8. Зебрино Д.Д. Курение: не фактор риска, но эндотелиальный стимул поражения сосудов / Д.Д. Зебрино // Medicus Amicus. – 2004. – №6. – С. 13.
9. Зебрино Д.Д. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов / Д.Д. Зебрино, Т.Н. Соломенчук // Терапевт. архив. – 2010. – №11. – С. 92–95.
10. Илькович М.М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких / М.М. Илькович, Н.А. Кузубова, Е.А. Киселева // Пульмонология. – 2010. – №2. – С. 37–39.
11. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных ХОБЛ / Н.А. Кароли // Клин. мед. – 2005. – №9. – С. 10–16.
12. Конопльова Л.Ф. Хроничне легеневе серце / Л.Ф. Конопльова, Ю.В. Руденко // Внутрішня медицина: Підручник: у 3 т. – Т. 2 / За ред. К.М. Амосової. – К.: Медицина, 2009. – С. 158–178.
13. Косарев В.В., Бабанов С.А. ХОБЛ: факторы риска, профилактика и лечение / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Вестник семейной медицины. – 2010. – №1. – С. 10–13.
14. Марков Х.М. Возрастные особенности коронарных эффектов NO / Х.М. Марков, С.В. Надирашвили // Росс. педиатр. журн. – 2004. – №4. – С. 17–21.
15. Марков Х.М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х.М. Марков // Патологическая патофизиология и экспериментальная терапия. – 2005. – №4. – С. 5–9.
16. Мостовой Ю.М. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – Вінниця: ДП ДКФ, 2011. – 648 с.
17. Мостовой Ю.М., Демчук Г.В. Дисфункция скелетних м'язів при хронічному обструктивному захворюванні легень / Ю.М. Мостовой, Г.В. Демчук // Здоров'я України. – 2014. – №4 (39). – С. 52–53.
18. Овчаренко С.И. Применение суперселективного β-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом / С.И. Овчаренко, И.В. Литвинова // Росс. кардиол. журн. – 2006. – №3. – С. 78–82.
19. Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом / Т.Н. Попова // Автореф. дис. ... к. мед. наук. – Тюмень, 2009. – 22 с.
20. Свинтицкий А.С. Смертельная угроза – хроническая обструктивная болезнь легких / А.С. Свинтицкий // Участковый врач. – 2012. – №7. – С. 12–13.
21. Синцова С.В., Чигарина Е.Н. Табакокурение – эпидемия XXI века / С.В. Синцова, Е.Н. Чигарина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №3. – С. 23–26.
22. Треумова С.И., Редчиц И.В., Бойко Н.Г. Рационализаторська пропозиція 1128 УМСА від 1990 р. «Оцінка зворотності бронхіальної обструкції».

23. Треумова С.И. Антиоксидантная обеспеченность организма и состояние перекисного окисления липидов у больных с синдромом хронического легочного сердца, показатели функциональной роли эндотелия / С.И. Треумова // Актуал. пробл. сучасн. мед. Полтава. – 2004. – №1 (7). – С. 74–76.
24. Редчиц И.В. Шляхи сучасного вивчення ендотеліальної дисфункції у хворих із синдромом хронічного легеневого серця / І.В. Редчиц, С.І. Треумова // Матеріали наук.-практ. конф. – Харків, 2005. – С. 193.
25. Фещенко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение / Ю.И. Фещенко, В.К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – №7–8. – С. 22–25.
26. Фещенко Ю.И. Схожість та відмінність бронхіальної астми та ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко, Л.О. Яшина // Нова медицина. – 2006. – №1 (24). – С. 20–21.
27. Чернишов В.А., Гапонова О.Г. Влияние курения и употребления алкоголя на выраженность метаболических расстройств у пациентов с гипертонической болезнью / В.А. Чернишов, О.Г. Гапонова // Укр. терапевт. журн. – 2011. – №4. – С. 67–72.
28. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2008. – №5. – С. 40–45.
29. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение / А.Г. Чучалин // Терапевт. архив. – 2009. – №3. – С. 5–9.
30. Яковлева О.А., Маслоед Т.Н. Ассоциации курения с комплексной базисной и гипотензивной терапией при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни / О.А. Яковлева, Т.Н. Маслоед // Укр. терапевт. журн. – 2014. – №1. – С. 28–32.
31. Роль тютюнового диму в розвитку емфізему / Bagloe C.J., Bushinsky S.M., Garcia T.M. et al. // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 823–828.
32. Batic-Mujanovic O., Beganlic A. et al. Influence of smoking on serum lipid and lipoproteins levels among family medicine patients / O. Batic-Mujanovic, A. Beganlic // Med. Arch. – 2008. – Vol. 62, №5–6. – P. 264–267.
33. Ben-Zaken Gohen S. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism / S. Ben-Zaken Gohen, P.D. Pare // Am. G. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176 (2). – P. 113–120.
34. Cullen P., Shulte H., Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Minister heart study (PROCAM) / P. Cullen, H. Shulte, G. Assmann // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 19. – P. 1632–1641.
35. Fabbri L.M. Chronic diseases in the elderly: back to the future of internal / L.M. Fabbri, R. Ferrari // Medicum Breathe. – 2006. – Vol. 3 (1). – P. 40–49.
36. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – NHLBI: WHO Workshop, 2001. – 19 p.
37. Mallia P. How viral infections cause exacerbation of airway diseases / P. Mallia, S. Johnston // Chest. – 2006. – Vol. – 130 (4). – P. 1203–1210.
38. Mal H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Mal. // Curr. Opin Pulm. Med. – 2007. – Vol. 13 (2). – P. 114–119.
39. Mannino D.M., Davis K.J. Lung function decline and outcomes in elderly population / D.M. Mannino, K.J. Davis // Thorax. – 2006. – Vol. 61 (6). – P. 472–477.
40. Mc. Garvey, John L.P. TORCH Clinical Endpoint Committel / Mc. Garvey, L.P. John // Ascertainment of cause – specific mortality in COPD: operations of TORCH // Clinical Endpoint Committee Torax. – 2007. – Vol. 62 (5). – P. 411–415.
41. Rutten F.H. Heartfailure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? / F.H. Rutten, M.J. Graneer // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8 (7). – P. 706–711.
42. Soriano J.B. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care / J.B. Soriano, G.T. Wisich // Gest. – 2005. – Vol. 128 (4). – P. 2099–2107.
43. Taichman D.B. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension / D.B. Taichman, J. Mandel // Chest Med. – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 1–22.
44. Ukraine Global Adult Tobacco Survey (GATS) Report [Electronic resource] / T. Andreeva, N. Kharchenko, K. Kravosky et al. – 2010. – P. 156.