

УДК 616.24-001

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАКТОРОВ РИСКА
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
(Обзор литературы)**

И.Г. Кинванлун, Р.Р. Давузов

Выявление факторов риска является ключевым моментом в стратегиях профилактики по снижению общей заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Табакокурение, профессиональные и промышленные загрязнители – это основные факторы риска, при этом роль пола, социально-экономического статуса, индекса массы тела и инволютивные изменения легочной системы в риске развития бронхообструктивной патологии все еще остается предметом дискуссий. В данной статье описаны современные факторы риска ХОБЛ с учетом имеющихся на сегодняшний день исследований.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; факторы риска; табакокурение; воздушные загрязнители; инволютивные изменения легких.

**ӨПКӨНҮН ӨНӨКӨТ ОБСТРУКТИВДҮҮ ООРУСУНУН
ТОБОКЕЛДИК ФАКТОРЛОРУНУН ЗАМАНБАП АСПЕКТИЛЕРИ
(Адабияттарга сереп салуу)**

И.Г. Кинванлун, Р.Р. Давузов

Өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусун төмөндөтүү боюнча алдын алуу стратегиясында эң маанилүү учур болуп тобокелдик факторлорун аныктоо эсептелет. Табаки чегүү, кесиптик жана өндүрүштүк булгоочу заттар тобокелдиктин негизги факторлору болуп саналат, ал эми бронхиалдык-обструктивдүү патологиянын пайда болуу тобокелдигинде гендердик, социалдык-экономикалык абалдын, дене салмагынын индексинин жана өпкө системасындагы эволюциялык өзгөрүүлөрдүн ролу дагы эле талаштуу маселе бойдон калууда. Бул макалада бүгүнкү күнгө чейин жүргүзүлүп жаткан изилдөөлөрдү эске алуу менен, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусун учурдагы тобокелдик факторлору баяндалган.

Түйүндүү сөздөр: өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу; тобокелдик факторлору; табаки чегүү; абаны булгоочу заттар; өпкөдөгү ыктыярдуу өзгөрүүлөр.

**MODERN ASPECTS OF RISK FACTORS
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE
(Literature review)**

I.G. Kinvanlun, R.R. Davuzov

Identifying risk factors is key in prevention strategies to reduce the overall incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Tobacco smoking, occupational and industrial pollutants are the main risk factors, while the role of gender, socioeconomic status, body mass index and involutive changes in the pulmonary system in the risk of developing broncho-obstructive pathology is still a matter of debate. This article describes current risk factors for COPD, taking into account the research available to date.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; risk factors; tobacco smoking; air pollutants; involutive changes in the lungs.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это экологически опосредованное прогрессирующее воспалительное заболевание с высокой частотой заболеваемости и смертности, наносящее огромный экономический и социальный ущерб во всем мире [1]. Табакокурение является наиболее распространенным, но не единственным фактором риска развития ХОБЛ, поскольку эта бронхообструктивная патология встречается также у некурящих лиц [2]. Современные понятия о факторах риска ХОБЛ являются неполными, так как доказательства большинства из них получены из ряда эпидемиологических исследований, в которых описывают их возможную ассоциацию, но не причинно-следственные связи [3].

Табакокурение. Курение является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ. Еще в 1912 году Adler I. впервые определил взаимосвязь между курением и риском развития рака бронхолегочной системы [4]. С того времени ежегодно накапливается большое количество результатов о негативном воздействии курения не только на бронхолегочную систему, но также и на сердечно-сосудистую, мочевыделительную системы, также имеется риск развития сахарного диабета. По данным ВОЗ от 2018 г., в мире табачные изделия в разных формах употребляют около 1,3 млрд человек. Среди них доля табакокурильщиков составила среди мужчин 47 % и 12 % – среди женщин. В развитых странах регистрируется более 400 млн курильщиков и около 900 млн – в развивающихся странах. В Кыргызстане число курильщиков достигло 427 тыс. на 6 млн населения. Также в последнее время участился прием табачных изделий в таких формах, как кальян, вейперы и никотиновые жвачки. При табакокурении никотин в течение нескольких секунд достигает центральной нервной системы, стимулирует никотиновые рецепторы, вызывает привыкание через сложные механизмы [5]. Только примерно у 15 % курильщиков развивается ХОБЛ [6], поэтому не исключаются и другие способствующие причины. Важное место в развитии ХОБЛ также занимает пассивное курение, которое может приравниваться к активному табакокурению и представляет собой еще один важный фактор риска для окружающих [7]. Schneller

L.M. et al., 2006 [8] отметили, что в одной затяжке сигаретного дыма содержатся более 1015 свободных радикалов и около 4700 органических и неорганических соединений. В таблице 1 описаны обладающие онкогенными свойствами продукты сгорания в табачном дыме. Необходимо отметить, что размеры данных частиц менее одного микрона, что позволяет им свободно проходить через альвеолярно-капиллярный барьер и попадать в системный кровоток.

Под действием табачного дыма активируются макрофаги и высвобождаются нейтрофил-хемотаксические факторы, включающие лейкотриен-b4 и интерлейкин-8. В условиях повышенной активности нейтрофилы и макрофаги высвобождают множество протеиназ, которые разрушают паренхиму легких с развитием её эмфиземы [10].

Воздушные загрязнители, промышленные отходы. Высокому риску развития ХОБЛ подвержены люди, постоянно подвергающиеся влиянию различных воздушных загрязнителей, вдыханию промышленных отходов, топливного дыма из биомассы, которые чаще используются в развивающихся странах [11]. Все это способствует увеличению симптомов поражения легочной ткани.

Город Бишкек (Кыргызстан) на декабрь 2020 г. вошел в тройку наиболее экологически загрязненных городов мира, когда степень загрязнения воздушного бассейна, по данным всемирного индекса качества воздуха (The World Air Quality Project), составила 314 AQI США, что является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования бронхолегочной патологии.

Пол. В настоящее время по данным ряда работ имеются доказательства, что женщины более склонны к развитию бронхообструктивной патологии [12]. В мета-анализе, включавшем 55079 пациентов, было показано, что у курящих женщин в возрасте от 45 до 50 лет отмечалось более быстрое ухудшение функции легких по сравнению с курящими мужчинами [13]. Описано, что табакокурение оказывает более негативное влияние на бронхолегочную систему у женщин, чем у мужчин. Из-за усиленного метаболизма под влиянием табачного дыма за счет стимуляции эстрогеновых рецепторов

Таблица 1 – Онкогенные химические вещества, содержащиеся в табачном дыме (Antuni J.D. et al., 2016) [9]

| Канцерогены | Эффекты |
|--|--|
| Деготь | Смесь опасных химикатов |
| Бензол | Известный канцероген, особенно связанный с лейкемией |
| Кадмий | Известный канцероген, который может повредить почки и оболочки артерий |
| Мышьяк | Известный канцероген, который может повредить сердце, сосуды и кровь |
| Хром | Известный канцероген, связанный с раком легких. Это позволяет другим канцерогенам прилипать к ДНК и повреждать ее |
| Формальдегид | Известный канцероген, часто встречающийся в табачном дыме, вызывающий заболевания респираторной системы |
| Полоний-210 | Радиоактивный элемент, который может оседать внутри дыхательных путей и вызывать излучение непосредственно в окружающие клетки |
| 1,3-бугадиен | Канцероген, обнаруженный в большом количестве в табачном дыме. Может представить наибольший общий риск рака |
| Полициклические ароматические углеводороды | Группа мощных канцерогенов, которые повреждают ДНК и способствуют образованию опухоли. Бензопирен напрямую повреждает ген p53, который защищает организм от канцерогенеза |
| Нитрозамин | Мощные канцерогены, непосредственно повреждающие ДНК |
| Акролеин | Большое количество, содержащееся в сигаретном дыме, может вызвать повреждение ДНК и может быть основой причины рака легких |
| Цианистый водород | Ядовитый газ, наносящий серьезный вред сердцу, сосудам и крови, увеличивает риск других химических веществ, вызывающих рак, повреждение реснитчатого эпителия, выстилающего дыхательные пути |
| Монооксид углерода | СО присоединяется к эритроцитам вместо кислорода, снижая способность крови транспортировать кислород к органам и тканям. Разрушает реснитчатый эпителий дыхательных путей, увеличивает риск других онкогенных химических веществ |
| Оксид азота | В большом количестве непосредственно повреждает легочную ткань и вызывают воспалительный процесс в ней |
| Аммиак | Разрушает реснитчатый эпителий дыхательных путей, снижая способность легких выводить токсины |

легочной ткани увеличивается синтез оксидантов с развитием окислительного стресса [14]. Ожидается, что к 2025 г. более чем 500 млн женщин станут курильщиками, что, возможно, составит примерно 20 % всего женского населения в мире [15]. По результатам исследования Ferrari R. et al., было показано, что при равном количестве выкуриваемых сигарет степень бронхообструкции и тяжесть клинического течения ХОБЛ выше у женщин по сравнению с лицами мужского пола [16].

Известны определенные гендерные анатомо-физиологические различия респираторной системы, которые могут определять особенности факторов риска развития ХОБЛ. Так, у мужчин функциональный резерв легких больше за счет участия в дыхательном движении работы диафрагмы, а у женщин в этом процессе участвуют межреберные и грудные мышцы. Был описан также провоспалительный вклад эстрогенов в облитерирующие поражения легких при ХОБЛ. Эстрогены стимулирует выработку ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа, которые способны

генерировать активированные формы азота и кислорода, участвующие в патогенезе эстрогензависимых бронхолегочных заболеваний [17]. Табакокурение является не единственным фактором риска развития ХОБЛ, так как две трети случаев заболевания встречается у некурящих женщин [18]. Так, в исследовании Hong Y. et al. [19] было показано, что у некурящих лиц обоих полов с ХОБЛ под влиянием длительных бытовых воздушных поллютантов формируются различные изменения бронхолегочной системы. У женщин преобладает развитие воспалительного процесса в бронхах, у мужчин – эмфизема, подтвержденная результатами компьютерной томографии [20]. Лептин представляет собой белок, синтезируемый из белой жировой ткани, обладающий провоспалительной активностью, которая влияет на врожденный и адаптивный иммунитет. Содержание лептина в плазме крови повышено у пациентов с ХОБЛ, особенно у женщин, что отражает достоверное более выраженное воспаление дыхательных путей и тяжесть заболевания [21].

Генетические факторы. Семейные случаи ХОБЛ предполагают, что наследственные факторы играют в развитии заболевания важную роль [21, 22]. Существует тесная взаимосвязь между дефицитом альфа-1-антитрипсина и ХОБЛ, поскольку это известная аномалия, которая поддерживает теорию потери баланса протеиназа/антипротеиназа при ХОБЛ. Данный маркер является наиболее изученным генетическим фактором риска развития эмфиземы и ХОБЛ. В ряде исследований выявлено множество взаимосвязанных генов в патогенезе ХОБЛ (ключевые гены, гены модификаторы) [23]. В работе Г.Ф. Кориотиной и соавторов описаны генетические изменения, связанные с предрасположенностью к развитию болезни CYP2A6, GSTP1 (Ile105Val, UGT2B7 (802C > T), Ala114Val), NQO1 (465C > T), SOD3 (Arg213Gly) являлись важнейшими детерминантами индивидуальной реакции на табачный дым и связаны с высоким риском развития бронхообструктивной патологии у жителей Республики Башкортостан [23].

Социальный-экономический статус. Важнейшим фактором для развития и повышения риска смертности от ХОБЛ и вторым по значимости после табакокурения являются социаль-

но-экономический статус и уровень образования больных [24]. В исследовании с участием 410 некурящих мужчин было отмечено, что уровень ОФВ1 между низким и высоким социальным классом составлял 400 мл в пользу последнего [25]. В бельгийском исследовании, включавшем 59 562 чел., у людей с низким уровнем образования было достоверно больше факторов риска развития ХОБЛ, таких как аномалии развития, низкая масса тела при рождении, состояние питания, доступ к медицинской помощи и сезонной вакцинации [26]. В работе Е.В. Козлова также отражено более тяжелое течение ХОБЛ, а также низкое качество жизни при низком социально-экономическом статусе [27].

Факторы неблагоприятия в детстве. Нормальное развитие бронхолегочной системы начинается с внутриутробного периода развития и длится до достижения подросткового возраста [28, 29]. Нормальный рост легких тесно связан с процессами, происходящими во время вынашивания, детства и подросткового возраста [28, 29]. Наличие бронхиальной астмы у родителей также усугубляет легочную функцию у ребенка. По данным Barker D.J. et al., у ребенка с исходным низким весом при рождении, увеличение смертности от ХОБЛ встечалось чаще [30]. По данным Lopez Bernal J.A. et al., у детей, переболевших бронхитом, пневмонией и коклюшем, функция легких ухудшается и во взрослой жизни [31].

Рецидивирующие бронхолегочные инфекции. Каждое обострение ХОБЛ связано с ухудшением функции легких и при этом происходит медленно прогрессирующее уменьшение ОФВ1 [32, 33]. В исследовании ECLIPSE, включавшем данные 2163 пациентов, в течение 3-х лет были получены следующие данные: при ХОБЛ II стадии снижение ОФВ1 составило 35 ± 1 мл/год, при ХОБЛ III стадии – 33 ± 1 мл/год и ХОБЛ I стадии – 25 ± 2 мл/год [34]. Учитывая тот факт, что снижение ОФВ1 с частыми обострениями выше у курильщиков молодого возраста даже при нормальных показателях функции внешнего дыхания, Peat J.K. et al. отмечают негативное влияние легочных инфекций на бронхолегочную функцию [35].

Избыточная масса тела. В исследовании Fuller-Thomson E. et al. была показана сильная

взаимосвязь между нарушением жирового обмена и высокой распространенностью ХОБЛ [36]. Однако существует мало доказательств того, что высокий ИМТ повышает риск развития ХОБЛ. Ожирение, как известно, является фактором риска развития одышки, которая может способствовать появлению симптомов ХОБЛ и снижать функцию легких. При ожирении описываются два механизма нарушений функции дыхания: первая – обструкция дистальных отделов респираторной системы и вторая – рестрикция, т. е. уменьшение жизненной ёмкости лёгких [37]. Эти механизмы в свою очередь способствуют формированию синдрома обструктивного апноэ сна [38]. В настоящее время нарушение жирового обмена рассматривается также и как источник синтеза провоспалительных медиаторов [39]. Показатели концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа и лептина у пациентов ХОБЛ с нарушением жирового обмена были достоверно выше, чем у больных с нормальной массой тела [39]. В работе Breyer M.K. et al. было показано, что у больных ХОБЛ и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) содержание С-реактивного белка было повышенным более чем в 3,3 раза по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [40].

Инволютивное снижение функции легких. Рост и развитие бронхолегочной системы происходит до 25 лет и сохраняется приблизительно до возраста 35–40 лет, затем начинается процесс старения с постепенным снижением ОФВ₁ [41]. Расчетное среднее снижение ОФВ₁ у мужчин составляет 30 мл/год и 23 мл/год – у женщин, хотя существует значительная индивидуальная вариабельность [42]. Возрастное снижение функции легких связано с анатомо-морфологическими изменениями дыхательной системы. Известно, что после 60 лет происходят дегенеративно-дистрофические изменения костно-мышечной системы, а также развитие фиброза во всех слоях трахео-бронхиальной стенки, что, в свою очередь, сопровождается уменьшением дыхательного и резервного объемов вдоха за счет снижения жизненной емкости легких [43]. В стенках легочной артерии уменьшается количество эластина и увеличивается содержание коллагена, что приводит к формированию легочной артериальной гипертензии,

особенно при физической активности. При старении снижаются процент насыщения кислорода артериальной крови с развитием гипоксемии, а также реакция дыхательного центра на углекислоту и изменение легочной вентиляции [43].

Заключение. Рассмотренные нами факторы, ассоциированные с развитием обструктивных патологий легких, являются основной мишенью для первичной и вторичной профилактики ХОБЛ, что требует дальнейшего их исследования.

Литература

1. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary // Eur. Respir. J. 2017; 49.
2. Авдеев С.Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16:2: 75–82.
3. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. [и др.] // Пульмонология. 2014. № 3. С. 15–36.
4. Adler I. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi: A Pathological and Clinical Study. New York: Longmans, Green, and Company, 1912.
5. Ortells M.O., Arias H.R. Neuronal networks of nicotine addiction // Int J Biochem Cell Biol. 2010; 42 (12): 1931–1935. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2010.08.019>
6. Rennard S.I., Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15 % // Lancet. 2006; 367(9518): 1216–1219. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68516-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68516-4)
7. Давузов Р.Р. Саркопенический синдром: современный взгляд на проблему (Обзор литературы) / Р.Р. Давузов, Б.А. Какеев, И.С. Сабиров [и др.] // Вестник КPCY. 2018. Т. 18. № 2. С. 104–108.
8. Schneller L.M., Quiñones Tavárez Z., Goniewicz M.L., Xie Z., McIntosh S., Rahman I., O'Connor R.J., Ossip D.J., Li D. Cross-Sectional Association Between Exclusive and Concurrent Use of Cigarettes, ENDS, and Cigars, the Three Most Popular Tobacco Products, and Wheezing

- Symptoms Among U.S. Adults. Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. 2020 Dec 15; 22:S76-S84
9. *Antuni J.D., Barnes P.J.* Evaluation of Individuals at Risk for COPD: Beyond the Scope of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease // *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):653–667. Published 2016 Jun 28. DOI:10.15326/jcopdf.3.3.2016.0129
 10. *Assad N.A., Balmes J., Mehta S., Cheema U., Sood A.* Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin-RespirCrit // Care Med.* 2015; 36 (03): 408–421. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1554846>
 11. *Han M.K., Postma D, Mannino D.M. et al.* Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters // *Am J RespirCrit Care Med.* 2007; 176 (12): 1179–1184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200704-553CC>
 12. *Gan W.Q., Man S.F., Postma D.S., Camp P., Sin D.D.* Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Respir Res.* 2006; 7 (1): 52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-7-52>
 13. *Краснова Ю.Н.* Влияние табачного дыма на органы дыхания / Ю.Н. Краснова // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2015. № 6. С. 11–16.
 14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD [Updated 2018].
 15. *Assaggaf H., Felty Q.* Gender, estrogen, and obliterative lesions in the lung // *Int. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 2017. P. 8475701. DOI: 10.1155/2017/8475701.
 16. *Ferrari R., Tanni S.E., Lucheta P.A., Faganello M.M., do Amaral R.A., Godoy I.* Gender differences in predictors of health status in patients with COPD // *J Bras Pneumol.* 2010; 36 (1):37–43.)
 17. *Anthony Tam, Don Morrish, Samuel Wadsworth et al.* The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases // *BMC Women’s Health* 2011 11:24.
 18. *Кинванлун И.Г.* Патогенетические механизмы гипоксия-индуцированного развития почечной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких (Обзор литературы) / И.Г. Кинванлун, Б.А. Какеев, И.С. Сабиров // *Вестник КPCУ.* 2017. Т. 17. № 10. С. 51–54.
 19. *Hong Y., Ji W., An S., Han S.S., Lee S.J., Kim W.J.* Sex differences of COPD phenotypes in nonsmoking patients // *Int J Chron Obstruct Pulmo Dis.* 2016;11:1657–1662. DOI: 10.2147/COPD.S108343.
 20. *Овчаренко С.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин / С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // *Пульмонология.* 2009. № 2. С. 102–112.
 21. *Hardin M., Silverman E.K.* Chronic obstructive pulmonary disease genetics: a review of the past and a look into the future // *Chronic ObstrPulmDis.* 2014; 1 (1): 33–46. DOI: <http://doi.org/10.15326/jcopdf.1.1.2014.0120>
 22. *Корытина Г.Ф.* Анализ генетических факторов, вовлеченных в развитие хронической обструктивной болезни легких: оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты / Г.Ф. Корытина, Л.З. Ахмадишина, Ш.З. Загидуллин, Т.В. Викторова // *Пульмонология.* 2013; (1): 25–31. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31>
 23. *Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Tselousova O.S. et al.* Analysis of gene polymorphic variants of antioxidant enzymes and their relationship with the development of chronic obstructive pulmonary disease among residents of Bashkortostan // *Genetics.* 2009; 45, 7: 967–76.
 24. *Gershon A.S., Dolmage T.E., Stephenson A., Jackson B.* Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review // *COPD.* 2012; 9 (3): 216–226. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2011.648030>
 25. *Van den Bosch K., Geerts J., Willemé P.* Long-term care use and socio-economic status in Belgium: a survival analysis using health care insurance data // *Arch Public Health.* 2013; 71 (1): 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/0778-7367-71-1>
 26. *Eisner M.D., Blanc P.D., Omachi T.A. et al.* Socioeconomic status, race and COPD health outcomes // *J Epidemiol Community Health.* 2011; 65 (1): 26–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2009.089722>
 27. *Козлов Е.В.* Влияние социально-экономических факторов на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е.В. Козлов, Е.В. Деревянных, Н.А. Балашова [и др.] // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2019. Т. 11. № 3. С. 103–118.

28. *Martinez F.D.* The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life // *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6 (3): 272–277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200808-092RM>
29. *Bolton C.E.* COPD as a consequence of premature birth? Controversies in COPD // *ERS Monogr.* 2015; 69: 26–34.
30. *Barker D.J., Godfrey K.M., Fall C., Osmond C., Winter P.D., Shaheen S.O.* Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease // *BMJ.* 1991; 303 (6804): 671–675. [http DOI: //dx.doi.org/10.1136/bmj.303.6804.671](http://dx.doi.org/10.1136/bmj.303.6804.671).
31. *Lopez Bernal J.A., Upton M.N., Henderson A.J. et al.* Lower respiratory tract infection in the first year of life is associated with worse lung function in adult life: prospective results from the Barry Caerphilly Growth study // *AnnEpidemiol.* 2013; 23(7):422–427. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.05.006>.
32. *Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E.* Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study // *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164 (3): 358–364. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010017>.
33. *Donaldson G.C., Seemungal TAR, Bhowmik A., Wedzicha J.A.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2002; 57(10): 847–852. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>.
34. *Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al.* Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD // *N Engl J Med.* 2011; 365 (13): 1184–1192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105482>
35. *Peat J.K., Woolcock A.J., Cullen K.* Decline of lung function and development of chronic airflow limitation: a longitudinal study of non-smokers and smokers in Busselton, Western Australia // *Thorax.* 1990; 45 (1): 32–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.45.1.32>.
36. *Fuller-Thomson E, Howden K.E.N., Fuller-Thomson L.R., Agbeyaka S.A.* Strong Graded Relationship between Level of Obesity and COPD: Findings from a National Population-Based Study of Lifelong Nonsmokers // *J Obes.* 2018;6: p.149–263.
37. *Кожевникова С.А.* Влияние ожирения на течение, терапию и прогноз хронической обструктивной болезни лёгких / С.А. Кожевникова, А.В. Будневский, Е.Ю. Малыш, Е.С. Овсянников // *Казанский медицинский журнал.* 2016. Т. 97. № 5. С. 732–735.
38. *Lainscak M., Von Haehling S., Doehner W. et al.* Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2 (2): 81–86.
39. *Муркамилов И.Т.* Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении / И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, В.В. Фомин [и др.] // *The Scientific Heritage.* 2020; 54:2:54: 38–48.
40. *Breyer M.K., Spruit M.A., Celis A.P. et al.* Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? // *Clin. Nutr.* 2009; 28 (6): 642–647.
41. *Wang M.L., Avashia B.H., Petsonk E.L.* Interpreting periodic lung function tests in individuals: The relationship between 1-to 5-year and long-term fev₁ changes // *Chest.* 2006; 130 (2): 493–499.
42. *Чеботарев Д.Ф.* Возрастные изменения функции внешнего дыхания и их роль в развитии легочной патологии в старости / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко // *Материалы симпозиума “Хронические обструктивные заболевания легких у людей пожилого и старческого возраста”.* Киев, 1997. С. 5–11.
43. *Hyde R.W., Rynes R., Power G.G., Nairn J.* Determination of distribution of diffusing capacity in relation to blood flow in the human lung // *J. Clin. Invest.* 1967, 46, № 3. 463–474.