

Тютюнопушене и болести на белия дроб

„Тютюнопушенето нанася вреда на тялото, разрушава разума, затыпява цели нации“

Оноре Дьо Балзак

Д-р С. Ангелова

СБАЛББ „Св. София“ – гр. София

Тютюнопушенето се отнася към един от най-агресивните фактори, водещи до развитие на социално-значими заболявания. В настоящата статия ще се направи анализ на научни публикации, които отразяват вредното въздействие на тютюневия дим върху човешкия организъм и главно върху дихателната система.

Белият дроб се намира в най-пряка връзка с околната среда. Вдишаният въздух може да съдържа различни токсични вещества, газове, микроорганизми. Изключително важно е да се отбележи, че размерът на отделните частици, влизащи в състава на тютюневия дим са по-малки от един микрон (наночастици) и това позволява да проникнат в дихателните пътища свободно и с лекота да преодолеят алвеоло-капилярната мембрана, като увреждат ендотелните клетки на капилярите (феномен на ендотелна дисфункция)^[1]. В процеса на развитие на дихателните органи се създава самоочистващата се система, която не допуска попадането на вредни частици и газове в малките бронхи и алвеолите, в които се извършва основната функция на белите дробове. В зависимост от просвета на дихателните пътища, вдишаните частици, които са с различна големина, попадат само в тези отдели на дихателното дърво, където просветът на бронха е по-голям от техния размер. Така голяма част от вдишаните частици не попадат в алвеолите^[2].

Най-старият защитен механизъм е мукоцилиарният клирънс. Течният слой, покриващ дихателните пътища се състои главно от мукус (секретиран от субмукозните жлези на бронхиалния епител) и от активно транспортирани през епитела йони и макромолекули. Той покрива дихателните пътища, разпределен в две фази: перичилиарна

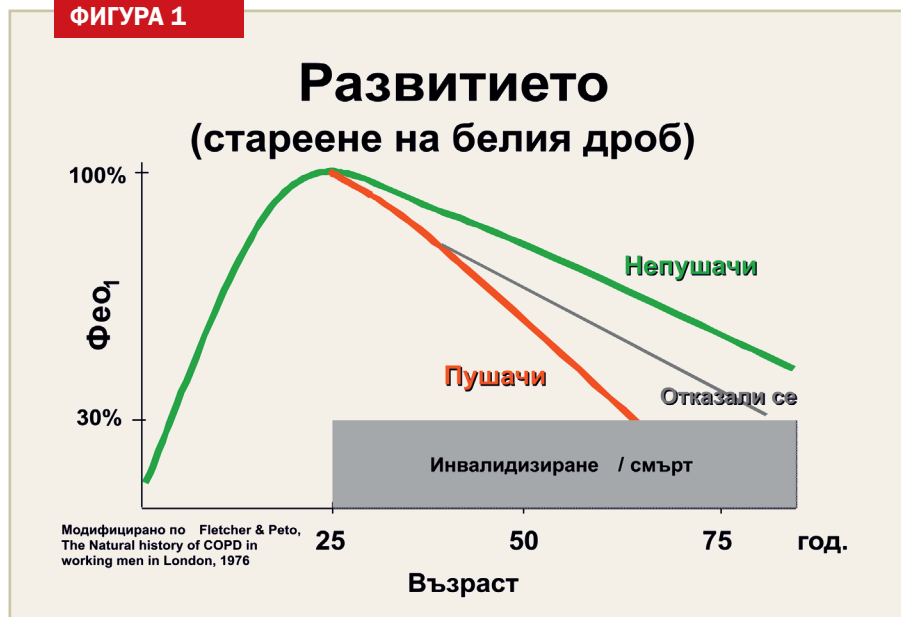
нисковискозна течност (зол) и гел-надстояща вискозна покривка, която съдържа серумни протеини, бронхиални гликопротеини и протеини, свързани с бронхиалните гликопротеини^[3]. Тютюневият дим стимулира секрецията на муцини от чашковидните клетки. В зол-слоя има разтворими съставки на бронхиалния секрет и белтъци: лактоферин, лизозим, имуноглобулини А, М и G, протеази, антипротеази и липиди. Йонните съставки са главно калий и калций в хиперосмоларен разтвор. Освен това бронхите отвътре са постлани с ресничест епител. Всяка клетка има ресничка, която извършва синхронни движения с останалите реснички (около 1500 удара в минута), чрез което мукусът се придвижва към ларинкса, фаринкса и устната кухина. Така отделената от дихателните пътища слуз или се поглъща, или се отхрачва. Тютюнопушенето затруднява почистващата функция на дихателните пътища. Особено циановодородът, акролеинът, амонякът, азотният диоксид и формалдехидът оказват пряко парализиращо действие върху ресничките, поради което в алвеолите попадат най-малките частици (под 2.5 мкм), които са най-опасни за здравето^[2,4]. Дихателните пътища са защитени също и от аспирация на течности и различни твърди частици. При раздразване на лигавицата на носоглътката се затваря гласовата цепка, която се намира под ларинкса, поради което твърдите частици не могат да попаднат в дихателните пътища. Оказва

се, че както при хронично тютюнопушене, така и при вдишване на тютюнев дим от непущачи се повишава прагът на този рефлекс, което означава, че при пушачите различни твърди частици и течности могат да попаднат по-лесно в дихателните пътища^[5]. Тютюнопушенето оказва негативно въздействие и върху функцията на белите дробове, която се оценява чрез спирометрия. Сред научните публикации особено място заемат трудовете на С. Fletcher. Трудовете на Fletcher се явяват мощен стимул в развитието на медицината, основана на доказателства. Авторът и неговите ученици са използвали при математически анализ, за да покажат измененията в очакваната продължителност на живота на човека в зависимост от стажа на тютюнопушене (Фиг. 1). При пушачите виталният капацитет и форсираният обем за 1 секунда значително по-бързо намаляват с възрастта в сравнение с непущачите. Преустановяване на тютюнопушенето по-рано позволява тези показатели да се доближат до показателите на непущачите^[6].

Разглеждайки заболяванията на белите дробове, предизвикани от тютюневия дим, трябва да отбележим, че се срещат предимно при пушачи на цигари, тъй като се вдишва дълбоко цигареният дим и при пасивни пушачи, които вдишват страничния дим, който се състои от издишания дим от пушача и дима от горящия край на цигарата, в който по данни на СЗО се съдържат



ФИГУРА 1



многократно повече токсични вещества. Така в дима от горящия край на цигарата се съдържа 43 аминобифенил (канцероген, който предизвиква рак на пикочния мехур), чието съдържание в страничния дим е 30 пъти по-високо отколкото в основния дим. Трябва да отбележим, че тютюневият дим е единственият външен източник на този канцероген^[2]. В страничния дим десет пъти е по-високо съдържанието на фенол, бензапирен, азотен окис, диметилнитрозамин и 100 пъти повече амоняк^[2].

Връзката на тютюнопушенето с рака на устната кухина и устните е установена отдавна поради това, че заболяването е очевидно, докато връзката на тютюнопушенето с рака на белите дробове е установена едва в началото на ХХ^{ти} век, защото злокачествените тумори по-трудно се диагностицират. Първият лекар, който е установил връзката между рака на белия дроб и тютюнопушенето е *L. Adler, 1912 г.*^[7]. От тогава е натрупан фактически материал за тютюнопушенето като фактор за риска от развитие на редица заболявания на белия дроб, артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, язва на стомаха, ендокринни заболявания и много други патологични изменения в човешкия организъм. До ХХ^{ти} век ракът на белия дроб е бил изключително

рядко заболяване. До 1898 г. в световната литература са съобщени общо 140 случая от това заболяване^[8]. Редица изследвания в Дрезден, Кьолн, Краков, Виена доказвали връзката на тютюнопушенето с рака на белия дроб. Едва в началото на 1960 г., след изследванията на английски и американски учени тези твърдения са били общопризнати. В днешно време ракът на белия дроб е най-често диагностициран в целия свят. От него в света умират повече хора, отколкото от другите видове рак. В много страни 90% от тази смъртност се дължи на тютюнопушенето^[1]. Сред причините за смърт, свързани с тютюнопушенето, ракът на белия дроб е на трето място след сърдечно-съдовите заболявания и хроничната обструктивна белодробна болест.

Тютюнопушенето се явява най-съществената причина за рака на белите дробове в целия свят. Проведените изследвания показват, че тютюневият дим уврежда ген TP 53, който не позволява развитието на злокачествени заболявания^[9]. Рискът от развитие на рак на белите дробове зависи от продължителността на пушене и количеството изпушени цигари. Смъртността от рак на белия дроб при пушачите е 10 пъти, а при страстните пушачи 15-25 пъти по-висока в сравнение с непушачите. Американски изследвания показват,

че тютюнопушенето при подрастващите предизвиква необратими генетични промени в белите дробове и увеличава риска от развитие на рак на белите дробове, даже ако впоследствие се преустанови пушенето. Резултатите при изследване на бивши пушачи, болни от рак на белите дробове показали, че тези, които са започнали да пушат под 15 г. имат два пъти повече мутирани клетки, в сравнение с тези, които са започнали да пушат след 20 г.^[10].

Анализ на хистологическите форми на рака показва, че в най-висока степен тютюнопушенето влияе на развитието на плоскоклетъчен и дребноклетъчен рак на белия дроб и по-малко на едроклетъчен и аденокарцином. При пушене на повече от 30 цигари дневно се повишава рискът от развитие на аденокарцином 4.1 пъти и дребноклетъчен карцином 18.3 пъти. При продължителност на пушенето повече от 40 г. се увеличава рискът от аденокарцином 3.8 пъти и дребноклетъчен карцином 38.6 пъти^[11]. В последните десетилетия съотношението между плоскоклетъчен и аденокарцином се промени от 1:18 на 1:2-1:4. Ръстът на разпространение на аденокарцинома днес се дължи на промяна в съдържанието на цигарите и наличието на т.нар. „леки цигари“, чиито дим се вдишва по-дълбоко и по-често от пушачите^[12].

Освен рак на белите дробове, цигарите предизвикват и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), т.нар. „болест на пушачите“. По определението на GOLD 2011: ХОББ е често срещана предотвратима и лечима болест, характеризираща се с постоянно ограничение на въздушния поток, което обикновено е прогресивно и свързано с усилен възпалителен отговор в дихателните пътища и белия дроб спрямо вредни частици или газове. Екзацербациите и придружаващите болести допринасят за цялостната тежест на болестта при всеки отделен пациент.

В патогенезата на развитието на ХОББ играят изключително важна роля оксидантният стрес и намалената антиоксидантна активност на кръвната



плазма, предизвикани от тютюневия дим. *Thatcher TH et al. (2007), Yang SR et al. (2007), Rahman I. Et al. (2006)* установили, че в едно всмукване от цигарата цигареният дим, който прониква в дихателните пътища съдържа 1 015 свободни радикали^[1]. Ако в повече източници се съобщава, че в цигарения дим се съдържат над 4 000 токсични вещества, то през 2008 г. *Rodgman u Perfetti* установяват, че в тютюневия дим се съдържат повече от 8 400 химикали, като считат, че действителният брой на съставките е много по-голям - над 10 000 (може би 100 000 химични вещества), защото чрез газова хроматография е доказано, че за всеки компонент, определен в тютюневия дим има 5-20 компоненти, които са в много ниска концентрация и все още не са идентифицирани^[13].

Дисбаланс на оксиданти и антиоксиданти в кръвта се откриват при болни от астма и ХОББ пушачи, което показва наличие на оксидантен стрес^[14,15]. Нови изследвания показват генотоксичността на тютюневия дим и неговата роля в ускоряване процеса на стареене на човешкия организъм. Трябва да се отбележи, че в цялата история на изучаване вредата на тютюневия дим за първи път се описват молекулярни механизми, засягащи механизма на делене на клетките, увреждане на ДНК, нарушение на процеса фосфорилизация, регенерация, пролиферация и апоптоза. Комплексът циклин-циклинзависима киназа контролира деленето на ДНК и хромозомите и тяхното разпределение в дялящите се клетки. Тези белтъци играят важна роля в регулацията на пролиферацията на клетките, което особено се проявява при генотоксичен стрес, предизвикан от тютюневия дим^[16].

Друг важен фактор е съотношението между активността на протеазите - ферменти, които участват в разграждането на белтъците и антипротеазите - техните инхибитори. Например прекомерното отлагане на колаген в стената на бронхите е характерно за хроничния бронхит, а изразената активност на протеазите в извънклетъч-

ното пространство на белите дробове е характерно за емфизема. Източник на протеолитични ферменти са неутрофилните левкоцити, моноцити и алвеоларни макрофаги^[17]. Когато във възпалителния процес на белите дробове участват само неутрофилните левкоцити, до разрушаване на белодробната тъкан не се стига. Ако в процеса участват и алвеоларните макрофаги и Т-лимфоцитите, които отделят протеолитични ензими се получават емфизематозни промени^[18]. Макрофагите в дихателните пътища у пушачите отделят както протеази (металпротеинази), така и техните инхибитори^[19]. По данни на 10-годишно изследване на 75 000 семейства от Владивосток, Тюмен и Томск се установява, че относителният риск за развитие на ХОББ е статистически достоверно повишен при мъжете-пушачи^[20]. Жените се оказват по-уязвими от мъжете към ХОББ. Изследване в Норвегия показва, че при еднакви условия на пушене жените са с по-изразени респираторни симптоми и при продължително пушене по-бързо се снижават показателите на дишането отколкото при мъжете. Това е свързано с по-високата чувствителност на лигавицата на дихателните пътища към външни въздействия при жените^[21,22]. Ранното начало на пропушване повишава риска от ХОББ^[23,24]. Пушенето на майките по време на бременността повишава риска от развитие на ХОББ у бъдещите деца^[25]. Обширно изследване, обхващащо страните на Европейския съюз с участие на 19 000 участници показва, че пасивното пушене в ранна възраст повишава риска от развитие на ХОББ, като степента на снижаване на белодробната функция зависи от това дали единият или двамата родители пушат^[26].

Въздействието на тютюневия дим до раждането и в детството повишава риска и от развитие на астма^[27]. Тютюнопушенето се явява причина и за формиране на бронхиална хиперреактивност, което има особена клинична значимост при болните от бронхиална астма^[1]. Ако тютюнопушенето като цяло повишава риска от отключване

на астма три пъти, то при хора без атопия рискът, който създава пушенето се увеличава до 5.7 пъти^[28]. При пушачите астмата е трудно контролирана, поради ниската чувствителност към инхалаторните кортикостероиди^[14]. При пушачите се създава следната ситуация: от една страна са високо възприемчиви към респираторни инфекции, от друга страна при тях е снижена противовъзпалителната активност на много лекарствени средства^[14].

Данните от изследванията показват, че не по-малко от 75% от болните с туберкулоза са пушачи, а рискът пушачите да се заразят с туберкулозния микобактериум е два пъти по-висок^[1]. За пушачите са характерни и по-агресивните форми на туберкулозата. Изследване в Русия показва, че при пушачите по-често се срещат фиброзно-кавернозната и дисеминираните форми, като протичането на заболяването е по-тежко^[29,30]. Тютюнопушенето увеличава и риска от смърт от туберкулоза. Изследване в Хонг Конг показва, че сред мъжете между 35-69 г. рискът от смъртност от туберкулоза при пушачите е 2.5% по-висок, отколкото при непушачите^[31]. Тютюневият дим, въздействайки на микобактериум туберкулозис, го прави по-устойчив към външни въздействия и по-устойчив към провежданото лечение^[1].

Тютюнопушенето предизвиква и други белодробни болести със системен характер, засягащи интерстициума на белите дробове като респираторен бронхиолит, десквамативна интерстициална пневмония, хистиоцитоза Х, криптогенно фиброзираш алвеолит и еозинофилна пневмония^[32]. Респираторният бронхиолит и десквамативната пневмония са твърде близки хистологически, поради което често ги разглеждат заедно^[32]. Синонимът на респираторния бронхиолит е „бронхиолит на пушача“. Обикновено се изразява безсимптомно или като придружаващо интерстициалната белодробна болест състояние. Характеризира се с наличие на пигментирани макрофаги и умерено интерстициално възпаление около бронхиолите и съседните



алвеоли. Респираторният бронхиолит се предизвиква предимно от тютюнопушенето и по-рядко при инхалация на азбест^[33]. Хистологично се отличава от десквамативната идиопатична пневмония по разпространението на възпалителния процес. Началото на симптомите е между 40-50 години. Позасегнати са мъжете^[34]. Една от редките форми на белодробна патология е еозинофилният гранулом или по-известната хистиоцитоза Х, или белодробна лангерхансова клетъчна хистиоцитоза. Причината за заболяването все още не е известна, но се подчертава, че тютюнопушенето е основен рисков фактор за развитието на грануломатозния процес в белите дробове. Като доказателство служат мигриращите макрофаги в терминалните отдели на дихателните пътища, които съдържат елементи на тютюневия дим. Болестта засяга предимно младите хора и се характеризира с рецидивиращи пневмоторакси и прогресиращ задух. Доказване на диагноза се извършва чрез белодробна биопсия и имунохистохимично изследване, с помощта на което се установява S100 антияло и CD1 антиген, който се разполага на повърхността на клетките и се явява високочувствителен маркер за хистиоцитоза Х^[14]. Заболяването се дължи на имуноен отговор спрямо тютюневия дим, който предизвиква хиперплазия на белодробните нервноендокринни клетки и повишение нивата на бомбезин-подобните пептиди в долните дихателни пътища^[34]. При тежки пушачи се наблюдава комбиниране на респираторен бронхиолит и белодробна лангерхансова клетъчна хистиоцитоза, което се установява от биопсичен материал^[35].

През 1990 г. за първи път е описан синдромът на комбинирана белодробна фиброза и емфизем, характеризиращ се с тежка диспнея с леко снижени функционални параметри, хипоксемия при физическо усилие и характерни рентгеноморфологични промени (центрилобуларен емфизем, парасептален, дифузни интерстициални изменения в долните лобове) на фона на активно тютюнопушене^[36,37].

Разглеждайки вредата на тютюнопушенето върху белия дроб не трябва да премълчаваме вредата на пасивното пушене. Редица проучвания доказват по-високия риск при пасивните пушачи да заболяят от всички болести на белия дроб, причинени от тютюнопушенето. При пребиваване в помещение с пушачи в продължение на 8 часа, пасивните пушачи поемат чрез дима токсични вещества, които са равни на повече от 5 условно изпушени цигари. В днешно време е доказано, че пасивното пушене се явява риск за развитие на рак на белия дроб. При това е установена статистически достоверна зависимост от времето на пребиваване в опушеното помещение, доколкото страничният дим съдържа по-висока концентрация на канцерогена диметилнитрозамин, отколкото в основния поток, вдишан от пушача. През 1982 г. *T. Hirayama* представя 14-годишно проспективно проучване при 91 540 непущещи японки, отчитайки смъртността от рак на белия дроб, в зависимост от пушенето на техните съпрузи. Жените, чиито мъже са пушили не по-малко от 1 или повече кутии цигари, имат риск от развитие на рак на белия дроб 1.5-2 пъти повече, в сравнение с жените, чиито мъже не пушат. Данни от 5-годишно проучване в Гърция посочва подобни резултати: непущещите жени, чиито съпрузи пушат до 20 цигари дневно имат 2.4 пъти по-висок риск от развитие на рак на белия дроб, а при изпушващи повече от 20 цигари, рискът е 3.4 пъти повече. През 1983 г. *Knoth A. и съавт.* в Германия са изследвали болни с белодробен карцином. Установено е, че боледуват 61.5% от жените, които никога не са пушили, но са живеели с пушачи. Авторите посочват връзката на рака на белия дроб и пасивното пушене. Характерно е, че заболяемостта от рак на белия дроб рязко се увеличава, ако самите те пушат дори по 2-3 цигари дневно^[38].

Горепосочените данни са ярък пример за пагубното влияние на тютюневия дим върху белия дроб. За съжаление обаче последните научни данни посочват, че цигареният дим има па-

губно действие и върху всички органи на човешкия организъм. Това обаче не пречи на тютюневите компании да осейват пътищата ни с билбордове с реклами на скъпоструващи цигари, на които с дребни букви „по задължение“ е написано „тютюнопушенето вреди на вашето здраве“. Изборът е на самите пушачи! ■

КНИГОПИС:

1. Чучалин А. Г. Табачикуренне и болезни органов дыхания, РМЖ.
2. Андреева Т., Красовский К., Табак и здоровье, Инез 2004, 110-13.
3. Добрев П. Лечение на белодробните болести.
4. Invernizzi G, Ruprecht A, Mazza R, Marco CD, Boffi R. Transfer of particulate matter pollution from smoking coaches & the explanation for the smoking ban on Italian trains. *Tob. Control*, 2004; Sep.13(3):319-20.
5. Dua K, Bardan E, Ren G, Sui Z, Shaker R., Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex. *Gut*, 2002; Dec.51(6):771-5.
6. Ashraf F, Kannel WB, Sorlie PD, Masson R. Pulmonary function & relation to aging, cigarette habit and mortality. *Ann. Int. Med.* 1975; Jun. 82(6):739-45.
7. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi. *New York, Longman-Green, 1912*.
8. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nature Reviews Cancer*, Volume 1, 82/86, October 2001.
9. Denissenko M, Pa, A., Tang M, Pfeifer G. P. (1996) Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science*, 274, 430-432.
10. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, et al. Tobacco smoke induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Research*, 2002 Jan 15; 61(2):612-15.
11. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*, 2001 Feb; Mar; 31(2):139-49.
12. Wynder EL, Mucacat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer history. *Environ Health Perspect*, 1995 Nov; 103 Suppl 1:143-8. Review.
13. <http://tobaccoanalytic.blogspot.com/2011/01/director-of-ftac-center-for-tobacco.html>.
14. Rahman I, Swales E, Henry M, Sanki J, Macnee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*, 2000 Mar; 55(3):189-93.
15. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, Macnee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996 Oct; 154(4 Pt 1):1055-60.
16. Macrote F, Wang E. Replicative senescence revisited. *J Gerontol: A Biol Sci. Med. Sci* 2002; 57, B 257-69.
17. Shapiro SD. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes: potential roles in destructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 1994 Dec; 150(6 Pt 2):S160-4.
18. Finletstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Crisio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995 Nov; 152(5 Pt 1):1666-72.
19. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Chung KF. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000 Oct; 162(4 Pt 1):1355-60.
20. Заридин Д. Г., Карлов Р. С., Каселева С. М. и др. Курение основная причина высокой смертности россиян. *Вестник РАМН*, №9, 2002, с.40/45.
21. Langhammer A, Johnsen R, Gulvik A, Holmen TL, Bjerner L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J*, 2003 Jun; 21(6):1017-23.
22. Chapman KR. Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? *Clin Chest Med*, 2004 Jun; 25(2):331-41. Review.
23. Apostol GG, Jacobs DR Jr, Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, Beckett WS. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002 Jul 15; 166(2):166-72.
24. Jaen Diaz J, de Castro Mesa C, Gontan Garcia-Salamanca MJ, Lopez de Castro F. [Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in smokers and ex-smokers]. *Arch Bronconeumol*, 2003 Dec; 39(12):554.
25. Upton MN, Smith DG, McConachie A, Hart CL, Watt GC. Maternal and personal cigarette smoking synergize to increase airflow limitation in adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004 Feb 15; 169(4):479-87. Epub 2003 Nov 20.
26. Swanes C, Omenaas E, Jarvis D, et al. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*, 2004 Apr; 59(4):295-302.
27. Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004 Oct; 4(5):335-339.
28. Pleschke PP, Janson C, Norrman E, et al. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000 Sep; 162(3 Pt 1):920-4.
29. Уроков А. И. Распространенность туберкулеза среди пациентов фтизиатрического стационара. *Проблемы туберкулеза*, 2001; (8): стр. 8/10.
30. Шпринцо А. С., Каданов В. Влияние табачокурения на течение инфильтративного туберкулеза легких и эффективность его лечения. *Проблемы туберкулеза*, 1994; (5): стр.26/27.
31. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, et al. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ*, 1998 Nov 21; 317(7170):1411-22.
32. Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol*, 2003 Apr; 58(4):259-68. Review.
33. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking-related interstitial lung disease. *Thorax*, 1999; 54: 1009-1014.
34. Тетеряков П. Белодробни болести причинени от тютюнопушене. *Из спито*, 2012, №3, 8-14.
35. Popper H.H., Timens W. Smoking-induced lung disease. *Eur Respir Mon* 2007; 39: 134-152.
36. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990; 84: 365-369.
37. Balbi B., Cottin V., Singh S., De Wever W., Herth F.J.F., Robalo Cordeiro C. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. *Eur Respir J* 2010; 35: 231-233.
38. http://kurenie.aaleha.ru/smoking/tda/4/028/article/Passivnoe_kurenie.html.