

А. В. Басанець

ХОЗЛ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

ХОЗЛ ПРОФЕСІОНАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. В. Басанець

Резюме

Хроническое обструктивное заболевания легких (ХОЗЛ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний в структуре профессиональной патологии в Украине, являясь результатом воздействия на работающего факторов производственной среды — органической и неорганической пыли, токсических аэрозолей, веществ раздражающего действия. В Украине более 80 % впервые диагностированных случаев профессионального ХОЗЛ регистрируются у шахтеров подземных угольных шахт. В настоящее время унифицированы подходы к контролю над заболеванием, принципам его диагностики, лечения и профилактики, что нашло отражение в новой редакции GOLD 2016 года.

ХОЗЛ является мультифакторным заболеванием, в развитии которого играет роль воздействие факторов окружающей (в том числе и производственной) среды, а также генетическая предрасположенность. Оценка степени риска воздействия этиологических факторов, а также поиск маркеров генетической предрасположенности к заболеванию открывает новые возможности его первичной профилактики.

В статье представлены исторические аспекты развития учения о ХОЗЛ, данные об эпидемиологии, причинах, патогенезе, изложены современные подходы к контролю течения заболевания.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких профессиональной этиологии, контроль течения.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 4, С. 59–63.

Басанець Анжела Володимирівна;
ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
Завідуюча відділом професійної патології
Головний спеціаліст МОЗ України
зі спеціальності «професійна патологія»
Доктор медичних наук, професор,
75, вул. Саксаганського, 01033, Київ, Україна
Тел.: 38 044 284-34-37; a_basanets@meta.ua

OCCUPATIONAL COPD: MODERN APPROACHES TO MANAGEMENT

A. V. Basanets

Abstract

COPD is one of the most common diseases in the structure of occupational pathology in Ukraine, caused by the impact of the work environment factors: organic and inorganic dusts, aerosols, toxic and irritating substances. More than 80 % of newly diagnosed cases of occupational COPD in Ukraine is registered in underground coal miners. Standardized approaches to COPD control, its diagnosis, treatment and prevention are summarized in the new edition of GOLD 2016.

COPD results from a gene-environment interaction. Risk factors for COPD are related to environmental exposure (including work-related factors) as well as genetic predisposition. Risk assessment of the impact of etiological factors, as well as the search for biomarkers of genetic predisposition open new possibilities for COPD primary prevention.

A historical aspects of COPD research, data on epidemiology, etiology, pathogenesis of the disease and treatment options are presented in current review.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease occupational etiology, control of the disease.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4:59–63.

Angela V. Basanets
Institute for occupational health NAMS of Ukraine
Head of the department of occupational pathology
Chief Specialist of MOH of Ukraine on «occupational pathology»
Doctor of Medical Science, professor
75, Saksaganskogo str., 01033, Kyiv, Ukraine
Tel.: 38 044 284-34-37; a_basanets@meta.ua

Історія формування уявлень про ХОЗЛ

Історичний період наукового пізнання хвороб, які за клінічними проявами відповідають симптомам ХОЗЛ, налічує кілька сторіч. В 1679 році придворний лікар герцога Орлеанського Теофіль Бонеу Женеві описав так звані «об'ємні легень» у книзі «Морг, чи практична анатомія на основі розтину трупів хворих» — першому в історії медицини крупному узагальнюючому труді з питань морфологічної картини хвороб. В 1769 році засновник патологічної анатомії професор Падуанського університету Джованні Батіста Моргань дослідив 19 випадків так званих «насичених легень» [2].

В 1793 році професор Оксфордського університету Метью Бейлі проілюстрував емфізематозні легень та описав «деструктивний характер стану хворих» у книзі «Патологічна анатомія деяких з найбільш важливих частин тіла». Бедхем вперше в 1814 році використав термін «катар» при кашлі та гіперсекреції слизу у своїх пацієнтів. В 1837 році Рене Лаенек, винахідник стетоскопу, вперше ввів термін «емфізема» для опису стану

легень «які не опадають під час розтину». В 1947 році Тіффно та в 1950–1951 роках Генслер описали принципи вимірювання швидкості повітряного потоку, що в подальшому стало основою діагностики обструктивних захворювань легень. Очевидно, що усі описані стани та поняття відповідають сучасному визначенню ХОЗЛ.

З середини 30-х до середини 70-х років минулого сторіччя діагноз «хронічна пневмонія» об'єднував практично всі хронічні неспецифічні захворювання легень (ХНЗЛ). Цьому здебільшого сприяв авторитет видатного патолога академіка І. В. Давидовського, який ще в 1937 році на основі багаторічних морфологічних досліджень відстоював цю точку зору.

Автори Мінської (1964 р.) та Тбіліської (1972 р.) класифікацій хронічної пневмонії, які були загальноприйнятими в СРСР, гіперболізували цю ідею до максимуму. Вони звели різні за анатомічною та функціональною важкістю форми ХНЗЛ в єдиний ряд послідовних стадій хронічної пневмонії.

Період 70-х та 80-х років ХХ сторіччя був часом накопичення нової наукової інформації, оцінки різноманітних методів лікування та профілактики обструктивних

захворювань органів дихання. Діагноз «хронічна пневмонія» був виключений з класифікації ХНЗЛ і почав застосовуватися термін «хронічний обструктивний бронхіт». Це було пов'язано з означенням органів-мішеней патологічного процесу: з легеневої тканини увага змістилась на бронхи, при цьому сумніви відносно такої локалізації процесу були все ж присутні. В «Руководстве по пульмонологии» М. В. Путова і Г. В. Федосеева 1978 року зазначалось: «...определение хронического бронхита как хронического воспаления бронхов слишком узко и не охватывает разнообразия органических и функциональных расстройств, наблюдаемых при этом заболевании...» [20].

Дискусія була поновлена в 90-і роки минулого сторіччя з появою узгоджувальних документів, які сприяли формуванню єдиної точки зору з зазначеного питання. Консенсус Американської торакальної асоціації (АТА), Європейського респіраторного товариства (ЄРТ) констатували: «Хронічний обструктивний бронхіт визначається як дифузне, спричинене довгим подразненням та запаленням (здебільшого нейтрофільним з підвищенням активності протеаз), прогресуюче ураження бронхіального дерева, яке супроводжується бронхообструкцією. Захворювання супроводжується постійним або періодичним кашлем з виділенням чи без виділення мокротиння та задухою, може ускладнюватися легеневою гіпертензією, легеневим серцем та недостатністю кровообігу».

На сьогодні визначено, що хронічне обмеження прохідності дихальних шляхів при ХОЗЛ формується за рахунок обструктивного бронхіоліту та паренхіматозної деструкції (емфіземи), причому виразність кожного з компонентів може індивідуально варіювати. Таким чином, хронічне запалення призводить до структурних змін тканини легень та звуження малих бронхіальних шляхів. Деструкція легеневої паренхіми, викликана запаленням, призводить до втрати з'єднання альвеол з бронхіолами і зменшенню пружності легеневої віддачі. В свою чергу зазначені зміни зменшують здатність дихальних шляхів залишатися відкритими на протязі видиху. Часто при визначенні ХОЗЛ використовувались терміни «емфізема» та «хронічний бронхіт», але це не є коректним, оскільки емфізема та бронхіт є тільки двома з багатьох патологічних симптомів, притаманних захворюванню. Не слід забувати, що хронічний бронхіт залишається окремою нозологічною формою, діагноз якої встановлюється при наявності у пацієнта кашлю з виділенням мокротиння на протязі не менше 3х місяців протягом 2х останніх років, може супроводжуватись, чи ні спірометричними змінами.

Епідеміологія ХОЗЛ

ХОЗЛ є однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі [12]. За даними досліджень захворюваність на ХОЗЛ у деяких країнах світу становить 6 % серед дорослого населення [6], причому, на думку спеціалістів, така цифра є значно заниженою порівняно з реальною статистикою [18]. У різних країнах ці показники відрізняються, відмінними вони є і в різних популяційних когортах в межах однієї країни чи регіону.

За даними епідеміологічних досліджень у 28 країнах світу, проведених у період 1994–2004 років [6], а також додаткового дослідження у Японії [5] частота ХОЗЛ є значно вищою у когорті курців порівняно з особами, що ніколи не палили, а також у пацієнтів віком старше 40 років, у чоловіків порівняно з жінками. Матеріали латиноамериканського проекту з дослідження ХОЗЛ (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO)) [14], в якому вивчалось постбронходилататійне обмеження дихальних шляхів у пацієнтів найбільших міст країн Латинської Америки (Бразилії, Чилі, Мексики, Уругваю та Венесуели) віком більше 40 років, свідчать, що розповсюдженість захворювання поступово зростає зі збільшенням віку пацієнтів. Максимальних рівнів захворюваності досягала у когорті осіб старших 60 років, серед яких коливання показника становили від 7,8 % популяції в Мехіко ситі до 19,7 % в Монтевідео. Окрім того, було продемонстровано значно вищу захворюваність на ХОЗЛ серед чоловіків порівняно з жінками.

Програма BOLD (Burden of Obstructive Lung Diseases Program) проводила дослідження у багатьох країнах світу [3] і оприлюднила результати про наявність ХОЗЛ у 3–11 % пацієнтів, які ніколи не палили, що свідчить про несприятливий прогноз розвитку епідеміологічної ситуації.

Гіподіагностика ХОЗЛ не сприяє отриманню достовірної інформації щодо показників смертності. Однак в більшості країн світу на сьогодні захворювання є однією з головних причин смертності населення. У дослідженні "Global Burden of Disease Study" встановлено, що у 1999 році ХОЗЛ було третьою причиною смертності населення, однак за прогнозами до 2020 року захворювання переміститься на третє рангове місце. І ця зростаюча смертність від ХОЗЛ, безперечно, пов'язана зі збільшенням розповсюдженості паління, зменшенням смертності від інших причин (ішемічної хвороби серця, інфекційних хвороб), а також постарінням населення.

ХОЗЛ є наслідком кумулятивного впливу етіологічних чинників на протязі довгого періоду часу. Якщо в недавньому минулому вважалось, що поширеність захворюваності на ХОЗЛ залежить виключно від розповсюдженості тютюнопаління, на сьогодні абсолютно доведено зростання частоти ХОЗЛ внаслідок впливу небезпечних чинників навколишнього (в тому числі — виробничого) середовища, наприклад, токсичних викидів при спалюванні деревини та біологічного палива [16]. Вперше в новій редакції GOLD наголошується на важливій ролі саме чинників виробництва як провідних етіологічних факторів розвитку ХОЗЛ. Термін «ХОЗЛ професійної етіології» набуває широкого використання на підставі проведених епідеміологічних досліджень з цього питання.

Захворювання бронхолегеневої системи в Україні займають перше місце у структурі професійної патології, превалюють при цьому пневмококіоз, ХОЗЛ та хронічний бронхіт. Смертність у працездатному віці від хвороб органів дихання в Україні становить 28,54 випадків на 100 тисяч міського населення. Очевидним є той факт, що в майбутньому слід очікувати зростання захворюваності

на ХОЗЛ з огляду на поширення факторів ризику розвитку ХОЗЛ у всьому світі та змін у віковій структурі населення (зростання тривалості життя) тощо [13].

ХОЗЛ пов'язане з вагомими економічними наслідками. У країнах Європи витрати на надання медичної допомоги хворим на респіраторні захворювання сягають 6 % бюджету, виділеного на охорону здоров'я, з якого 56 % становлять витрати на лікування ХОЗЛ (38,6 білйон євро) [4]. У США прямі витрати на лікування ХОЗЛ становлять 29,5, непрямі — 20,4 білйонів доларів. Найбільша доля витрат припадає при цьому на лікування загострень захворювання. Безперечною є залежність суми витрат від тяжкості ХОЗЛ. В матеріалах Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Obstructive Lung Disease — GOLD) підкреслюється, що в країнах, які розвиваються, прямі витрати на лікування ХОЗЛ мають менший внесок, ніж витрати, пов'язані з неможливістю пацієнта виконувати професійні обов'язки та вести звичайний спосіб життя. В ініціативі зазначається, що тяжка форма захворювання впливає не тільки на життя пацієнта, порушуючи його працездатність та знижуючи якість життя, але й членів його родини, що мають доглядати хворого.

Сучасні підходи до контролю ХОЗЛ згідно останнього перегляду GOLD

Домінуючою концепцією у світі щодо лікування, діагностики, профілактики ХОЗЛ є GOLD — спільний проект Інституту серця, легень і крові (США) та ВООЗ, який був розпочатий в 1998 році, останній перегляд концепції GOLD відбувся у 2016 році.

За визначенням GOLD, ХОЗЛ — це захворювання, що можна попередити і лікувати, характеризується стійким обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує і асоціюється з посиленою запальною відповіддю дихальних шляхів і легень на вплив токсичних часток та газів.

Метою GOLD є підготовка рекомендацій з контролю ХОЗЛ на основі найкращої доступної наукової інформації. Перший звіт глобальної ініціативи, що представляє стратегію діагностики, лікування та запобігання ХОЗЛ, був оприлюднений в 2001 році [1]. У 2006 і 2011 роках на основі опублікованих досліджень стратегія переглядалась, публікувались нові удосконалені звіти і супроводжуючі їх матеріали, перекладені на численні мови та широко розповсюджені у світовій медичній спільноті [7]. Оновлені звіти глобальної ініціативи побачили світ в 2013, 2014 та 2015 роках, вони містили удосконалені дані щодо діагностики, профілактики захворювання, але парадигми лікування майже не мали відмінностей від попередніх [9].

У звітах підкреслювалось, що діагностика ХОЗЛ має засновуватись на оцінці симптомів пацієнта, ризику майбутніх загострень, даних спірометричного дослідження, а також коморбідних станів. Консенсус 2015 року доповнений додатком щодо синдрому перекриття “астма-ХОЗЛ” (overlap syndrome), підготовленим комітетами з питань науки GOLD та GINA (Global Initiative for Asthma — Глобальна Ініціатива з Астми).

Науковий комітет GOLD збирається два рази на рік для обговорення нових наукових публікацій та консенсусом вирішує питання про доцільність їх включення у звіт. Розбіжності вирішуються шляхом відкритого головування повного складу наукового комітету. Заключний звіт затверджується Радою Директорів GOLD.

GOLD залучила до роботи визнаних видатних фахівців в галузі охорони здоров'я з декількох дисциплін. Багато з цих експертів ініціювали дослідження щодо вивчення причин і поширеності ХОЗЛ в своїх країнах, і продовжують розробляти інноваційні підходи до поширення і реалізація стратегії управління GOLD. Ініціатива GOLD буде продовжувати співпрацювати з національними лідерами у даній галузі знань, зацікавленими в удосконаленні контролю над ХОЗЛ, підвищенні обізнаності спеціалістів та широкої громадськості з питань факторів ризику і профілактики захворювання, розробці програм ранньої його діагностики.

Слід відзначити, що рекомендації комітетів GOLD щодо використання будь-яких лікарських засобів засновані на найкращій доказовій базі в доступних опублікованих матеріалах, а не на директивах державних регулюючих органів.

Фактори, що впливають на розвиток та прогресування ХОЗЛ

Ініціатива GOLD останньої редакції підкреслює, що найбільш вивченим в епідеміологічних дослідженнях етіологічним фактором ХОЗЛ є сигаретний дим, але він не є єдиним абсолютно доведеним чинником бронхіальної обструкції [10, 15]. В дослідженнях останніх років було чітко представлено доказову базу, що свідчить про можливість розвитку захворювання у осіб, що не палять [11], і практично вперше GOLD абсолютно чітко представлено позицію про можливість розвитку ХОЗЛ професійної етіології. В документі наголошується, що вплив органічного і неорганічного пилу, хімічних речовин і газів в попередні роки був явно недооцінений з точки зору ризику розвитку захворювання. У популяційному дослідженні NHANES III (США), яке охопило 10 000 дорослого населення віком 30–75 років, доля професійного ХОЗЛ становила 19,2 %, а серед осіб, що не ніколи не палили — 31,1 % [8].

Національним Інститутом Професійної Безпеки та Здоров'я (NIOSH) в США було проведено ряд епідеміологічних і клінічних досліджень та доведено можливість розвитку ХОЗЛ у шахтарів вугільних шахт від впливу вугільно-породного пилу.

Роль генетичної складової у розвитку ХОЗЛ

Теза про мультифакторність ХОЗЛ та взаємодію складових системи “ген-навколишнє середовище” набуває все більшого визнання. Не у всіх осіб з однаковою історією паління розвивається ХОЗЛ, що пов'язано з різною генетичною схильністю до його розвитку та інтенсивністю експозиції факторами зовнішнього середовища, в тому числі — виробничого. Вплив екзогенних чинників є комплексним та реалізується надзвичайно складним шляхом. Наприклад, чутливість до впливу деяких токсичних факторів може бути обумовлена статтю, вагою при народженні (відображає ступінь розвитку легеневої тканини), тривалістю життя (від якої залежить

тривалість експозиції етіологічними факторами). Розуміння зв'язку та взаємодії факторів ризику розвитку ХОЗЛ потребує подальшого вивчення.

Найбільш вивченим генетичним фактором ризику розвитку ХОЗЛ є тяжкий спадковий дефіцит α -1-антитрипсину — головного циркулюючого інгібітору сироваткових протеаз. Однак дефіцит ферменту є відповідальним за розвиток захворювання лише у незначній частині світової популяції пацієнтів. Доведений також вплив алельних поліморфізмів гену матриксної металопротеїнази-12 (*MMP12*) на зниження легеневої функції [17]. В декількох дослідженнях геномних модифікацій встановлена роль альфа-нікотинінових ацетилхолінових рецепторів на розвиток ХОЗЛ.

В наукових розробках лабораторії молекулярно-генетичних досліджень ДУ "Інститут медицини праці НАМН України" встановлено роль генетичної складової у розвитку ХОЗЛ професійної етіології. В результаті клініко-генеалогічного аналізу виявлено статистично вірогідне підвищення частоти ХОЗЛ в родинах шахтарів дослідної групи (45,8 %) в порівнянні з контролем (16,5 %) ($\chi^2 = 13,9$; $p < 0,01$). За коефіцієнтом родинної агрегації встановлено, що у шахтарів з родинним анамнезом бронхолегеневої патології ризик розвитку ХОЗЛ в 2,8 рази вищий, ніж в загальній популяції, що доводить вагому роль генетичного компонента в патогенезі ХОЗЛ у шахтарів.

У цьому ж дослідженні на матеріалі створеного банку ДНК периферичної крові визначено частоти генотипів за генами матриксної протеїнази *MMP-9* ($C^{1562} \rightarrow T$) та тканинного інгібітору матриксної протеїнази *TIMP-2* (*rs9900972*) у шахтарів, хворих на ХОЗЛ, та без патології бронхолегеневої системи. Встановлено, що генотип *MMP-9*TT* ($OR = 2,18$; 95 % CI: 1,83–2,60; $p < 0,01$; $\chi^2 = 6,58$) статистично вірогідно частіше зустрічається у хворих на ХОЗЛ у порівнянні з обстеженими групи контролю, що

свідчить про можливість його використання у якості біомаркера схильності до розвитку ХОЗЛ. Доведено статистично вірогідну асоціацію генотипу *TIMP-2*GG* ($OR = 0,51$; 95 % CI: 0,24–1,06; $p < 0,05$; $\chi^2 = 3,19$) зі стійкістю до розвитку ХОЗЛ у шахтарів, що дає можливість використовувати вказаний генотип у якості біомаркера резистентності. При аналізі поєднання генотипів доведено, що *MMP-9*CC*; *TIMP-2*G/G* є біомаркером резистентності розвитку ХОЗЛ професійної етіології у шахтарів вугільних шахт [19].

Висновки

На сьогодні ХОЗЛ є однією з найпоширеніших форм патології, що призводить до високої захворюваності населення та смертності пацієнтів. Економічні збитки, пов'язані з лікуванням загострень захворювання, відшкодуваннями за втрату працездатності, інвалідизацію постраждалих внаслідок професійних захворювань постійно зростають у всіх країнах світу.

Значну частку захворюваності складає доля ХОЗЛ професійної етіології, що розвивається внаслідок впливу токсичних та подразнюючих речовин в умовах виробничого середовища. З урахуванням мультифакторної природи ХОЗЛ особливо вагомою є роль факторів зовнішнього середовища у його патогенезі. В сучасних умовах все більшого визнання набуває також теза про важливість генетичної складової у розвитку ХОЗЛ та відкриваються нові біомаркери ризику розвитку захворювання. Усвідомлення ролі етіологічних чинників у патогенезі хвороби відіграє ключову роль у програмі контролю над ХОЗЛ, розробці заходів первинної профілактики.

Звіти GOLD представляють «стратегічний документ» для фахівців у галузі охорони здоров'я для використання в якості інструменту реалізації ефективної Програми управління ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

- Agusti A. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts [Text] / A. Agusti, S. Hurd, P. Jones, L. M. Fabbri, F. Martinez, C. Vogelmeier, et al. // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 42(5). — P. 1391–1401.
- Androutsos G. «Giovanni-Battista Morgagni (1682–1773): creator of pathological anatomy» [Text] / G. Androutsos // Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology. — 2006. — Vol. 11 (1). — P. 95–101.
- Buist A. S. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [Text] / A. S. Buist, M. A. McBurnie, W. M. Vollmer et al. // Lancet. — 2007. — № 370. — P. 741–750.
- European Respiratory Society. European Lung White Book Huddersfeld, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
- Fukuchi Y. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study [Text] / Y. Fukuchi, M. Nishimura, M. Ichinose et al. // Respirology. — 2004. — № 9. — P. 458–465.
- Halbert R. J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis [Text] / R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A. S. Buist, D. M. Mannino // Eur. Respir. J. — 2006. — № 28. — P. 523–532.
- Han M. K. GOLD 2011 diseases verity classification in COPD Gene: a prospective cohort study [Text] / M. K. Han, H. Mullerova, D. Curran-Everett, D. T. Dransfeld, G. R. Washko, E. A. Reganetal // Lancet Respir. Med. — 2013. — № 1. — P. 43–50.
- Hnizdo E. Association between chronic obstructive US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / E. Hnizdo, P. A. Sullivan, K. M. Bang, G. Wagner // Am. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 156. — P. 738–746.
- Jones P. W. Characteristics of a COPD population categorized using the GOLD framework by health status and exacerbations [Text] / P. W. Jones, G. Nadeau, M. Small, L. Adamek // Respir. Med. — 2014. — Vol. 108(1). — P. 129–135.
- Kohansal R. The natural history of chronic airflow obstruction revisited an analysis of the Framingham of spring cohort [Text] / R. Kohansal, P. Martinez-Cambor, A. Agusti, A. S. Buist, D. M. Mannino, J. B. Soriano // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 180. — P. 3–10.
- Lamprecht B. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study [Text] / B. Lamprecht, M. A. McBurnie, W. M. Vollmer et al. // Chest. — 2011. — Vol. 139. — P. 752–763.

REFERENCES

- Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. Eur. Respir. J. 2013;42(5):1391–1401.
- Androutsos G. «Giovanni-Battista Morgagni (1682–1773): creator of pathological anatomy». Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology. 2006;11(1):95–101.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007;370:741–750.
- European Respiratory Society. European Lung White Book Huddersfeld. European Respiratory Society Journals. Ltd. 2003.
- Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology. 2004;9:458–465.
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2006;28:523–532.
- Han MK, Mullerova H, Curran-Everett D, Dransfeld DT, Washko GR, Reganetal EA. GOLD 2011 diseases verity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. Lancet Respir. Med. 2013;1:43–50.
- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am. J. Epidemiol. 2002;156:738–746.
- Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Characteristics of a COPD population categorized using the GOLD framework by health status and exacerbations. Respir. Med. 2014;108(1):129–135.
- Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited an analysis of the Framingham of spring cohort. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009;180:3–10.
- Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011;139:752–763.
- Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, Mai XM, Johnsen R, Langhammer A. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. Thorax. 2013;68(10):914–921.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLOS Med. 2006;3:e442.

12. Leivseth, L. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway [Text] / L. Leivseth, B. M. Brumpton, T. I. Nilsen, X. M. Mai, R. Johnsen, A. Langhammer // *Thorax*. — 2013. — Vol. 68(10). — P. 914–921.
13. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [Text] / C. D. Mathers, D. Loncar // *PLOS Med*. — 2006. — Vol. 3. — e442.
14. Menezes, A. M. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study [Text] / A. M. Menezes, R. Perez-Padilla, J. R. Jardim et al. // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1875–1881.
15. Raad, D. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Raad, S. Gaddam, H. J. Schunemann et al. // *Chest*. — 2011. — Vol. 139. — P. 764–774.
16. Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers [Text] / S. S. Salvi, P. J. Barnes // *Lancet*. — 2009. — Vol. 374. — P. 733–743.
17. Schirnhöfer, L. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study [Text] / L. Schirnhöfer, B. Lamprecht, W. M. Vollmer et al. // *Chest*. — 2007. — Vol. 131. — P. 29–36.
18. Van den Boom, G. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program [Text] / G. van den Boom, C. P. van Schayck, M. P. van Mollen et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 1998. — Vol. 158. — P. 1730–1738.
19. Долинчук, Л. В. Зв'язок поліморфізму C-1562→T промотору гена матричної металопротеїнази-9 з ризиком розвитку хронічного обструктивного захворювання легень у шахтарів [Текст] / Л. В. Долинчук, А. В. Басанець, Т. А. Андрущенко // *Фізіологічний журнал*. — 2014. — Т. 60. — № 6. — С. 16–21.
20. Путов, Н. В. Руководство по пульмонологии [Текст] / Н. В. Путов, Г. Б. Федосеев // 1984, Ленинград: «Медицина». — 456 с.
14. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875–1881.
15. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139:764–774.
16. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733–743.
17. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest*. 2007;131:29–36.
18. Van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998;158:1730–1738.
19. Dolinčuk LV, Basanets AV, Andrushchenko TA. Zvyazok polimorfizmu C-1562→T promotoru gena matryksnoyi metaloproteyinyazy-9 z ryzykom rozvytku khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoryvannya legen u shakhtariv (Communication of polymorphism of 1562 C→T gene promoter matrix metalloproteinase-9 at risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in miners). *Fiziologichnyy zhurnal*. 2014;No 6(60):16–21.
20. Putov NV, Fedoseyev GB. *Rukovodstvo po pulmonologii* (Pulmonology guidelines). Leningrad: "Meditsina". 1984;456 p.