

Табакокурение и внебольничная пневмония

Д.м.н. О.Н. Титова¹, д.б.н. О.А. Суховская^{1,2}, к.м.н. В.Д. Куликов¹

¹НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Воздействие табачного дыма приводит к изменениям в эпителии слизистой бронхов, возникновению воспалительной реакции, снижению защитных функций врожденного и адаптивного иммунного ответа. Во многих работах показано, что курение табака повышает восприимчивость к бактериальной инфекции.

Риски развития пневмонии и ее исход чаще всего ухудшаются у курящих пациентов. В частности, риск развития внебольничной пневмонии у выкуривающих 20 и более сигарет в день в 3,3 раза выше, чем у некурящих. Кроме того, употребление табака может способствовать развитию заболеваний, которые также являются факторами риска внебольничной пневмонии и смертельного исхода этого заболевания, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, вирусные инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, пародонтоз и др. Курящим пациентам следует рекомендовать отказаться от табакокурения и в случае необходимости назначать соответствующее лечение. Наиболее эффективным методом лечения никотиновой зависимости является сочетание когнитивно-поведенческой и лекарственной терапии. Исследование лечения никотиновой зависимости у больных пневмонией показало, что применение варениклина и телефонного консультирования позволило повысить шансы остаться некурящими в 7,29 раза и улучшило качество жизни, связанное со здоровьем (согласно вопроснику SF-36). Необходимо начинать лечение никотиновой зависимости и оказывать помощь в отказе от потребления табака при первом же обращении за медицинской помощью.

Ключевые слова: табакокурение, никотиновая зависимость, внебольничная пневмония, факторы риска, смертность.

Для цитирования: Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Табакокурение и внебольничная пневмония. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;9(1):34–37.

ABSTRACT

Tobacco smoking and community-acquired pneumonia

O.N. Titova¹, O.A. Sukhovskaya^{1,2}, V.D. Kulikov¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

²Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

Tobacco smoke exposure leads to changes in the bronchial mucosa epithelium, occurrence of an inflammatory reaction, decrease in the protective functions of the innate and adaptive immune response. Many studies have shown that tobacco smoking increases susceptibility to bacterial infections. The risks of developing pneumonia and its outcome are most often worsened in smoking patients. In particular, the risk of developing community-acquired pneumonia in smoking 20 or more cigarettes per day is 3.3 times higher than in non-smokers. In addition, tobacco use can contribute to the development of diseases that are also risk factors for community-acquired pneumonia and the fatal outcome by this disease, such as chronic obstructive pulmonary disease, viral infections, cardiovascular diseases, periodontosis and etc. Smoking patients should be encouraged to quit smoking and, if necessary, to be prescribed appropriate treatment. The most effective treatment for nicotine dependence is a combination of cognitive-behavioural and drug therapy. A treatment trial of nicotine dependence in patients with pneumonia showed that the varenicline use and telephone counselling increased the chances of remaining non-smoking by 7.29 times and improved the life quality (questionnaire SF-36). It is necessary to begin treatment of nicotine dependence and provide assistance in quitting tobacco use at the first request for medical care.

Keywords: tobacco smoking, nicotine dependence, community-acquired pneumonia, risk factors, mortality.

For citation: Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Tobacco smoking and community-acquired pneumonia. RMJ. Medical Review. 2019;9(1):34–37.

Влияние табачного дыма на органы дыхания

Табакокурение (ТК) является основной причиной предотвратимой смертности и фактором риска развития различных заболеваний легких и дыхательных путей [1, 2].

Табачный дым вызывает морфологические изменения в эпителии слизистой бронхов с потерей ресничек, гипертрофией слизистых и увеличением бокаловидных клеток. В дыхательных путях возникает воспалительная реакция с активацией макрофагов и нейтрофилов, высвобождением протеаз, запускается выброс цитокинов. Это, в свою

очередь, может сделать эпителий слизистой бронхов более чувствительным к инфекции [3–5]. Кроме того, в настоящее время известно, что компоненты табачного дыма ингибируют некоторые из ключевых функций врожденного и адаптивного иммунного ответа, изменяют ответ Toll-подобных рецепторов [6, 7], нарушают регуляцию NF-κB [3], пролиферацию CD4-лимфоцитов [5] и фагоцитоз [8]. Во многих работах продемонстрировано, что курение табака повышает восприимчивость к бактериальной инфекции [9, 10].

Дыхательные пути и легкие постоянно подвергаются воздействию различных микроорганизмов, но в норме имеют достаточные защитные механизмы для предотвращения микробной инвазии (эффективный клиренс слизистой оболочки, целостность эпителиального барьера, альвеолярные макрофаги, которые распознают и фагоцитируют вторгающиеся микроорганизмы, и т. д.). Любой сбой этих механизмов может привести к распространению микроорганизмов в бронхах и ткани легких, вызывая внебольничную пневмонию (ВП), которая остается одной из основных причин смертности от болезней органов дыхания [11–13]. Внебольничной считают пневмонию, развившуюся вне стационара либо диагностированную в первые 48 ч с момента госпитализации [12].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВП

Одним из факторов риска ВП считается ТК вследствие различных причин, в т. ч. наличия хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у курящих пациентов, ослабления местного и системного иммунитета. Определить удельный вес ТК в развитии ВП достаточно трудно, поскольку в зарубежных исследованиях ТК связано с более низким социально-экономическим статусом, плохим питанием, повышенным потреблением алкоголя и сниженной физической активностью, которые также являются факторами риска ВП [14, 15], а отечественных исследований по этому вопросу практически нет.

ТК повышает риск развития ВП, и в ряде работ этот риск связан с продолжительностью употребления табака и числом выкуриваемых в день сигарет. В частности, в работе, опубликованной в 2019 г., риск ВП у выкуривающих 20 и более сигарет в день составил 3,3 (95% доверительный интервал (95% ДИ): 2,35–4,63) [9]. В то же время исследование в Кении (2017) продемонстрировало двукратное увеличение рисков развития ВП у курящих по сравнению с никогда не курившими, но не выявило корреляционной связи с показателем пачко/лет, а также с пассивным ТК [16].

Риски развития ВП у курящих зависят и от сопутствующих заболеваний: курящие больные ХОБЛ имели в 5 раз выше риски развития ВП по сравнению с курящими группы контроля (отношение шансов (ОШ) 4,94; 95% ДИ: 4,65–5,26), а экс-курящие больные ХОБЛ — в 4,26 раза по сравнению с аналогичной группой контроля [17].

Влияние активного ТК было продемонстрировано в исследованиях изменений клиренса и фагоцитоза *Streptococcus pneumoniae* в легких [18], ингибирования антипневмококковой активности некоторых антимикробных пептидов врожденного иммунитета [19, 20]. Таким образом, курение табака ухудшает иммунитет к инфекции, особенно к *S. pneumoniae*.

Данные о влиянии ТК на прогноз ВП противоречивы. Так, в ряде исследований 1994–2007 гг. была выявлена более высокая смертность у курильщиков с пневмонией (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,3–1,9), исследование 2014 г. в Испании показало, что курение было независимым фактором риска смерти в течение 30 дней (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,8–13,5) [21–23]. Когортное исследование 1580 взрослых в Швеции выявило увеличение атрибутивного риска смертности при пневмонии (вызванной *S. pneumoniae*) на 14,9%, при этом с возрастом риск смерти увеличивался, т. к. возраст коррелировал с увеличением атрибутивного риска (независимо от других

факторов): от 1,3% в возрасте до 45 лет и до 26,1% в возрасте старше 85 лет [24]. В то же время метаанализы ряда исследований не обнаружили ассоциации ТК и прогноза ВП. Хотя у курящих с ВП было диагностировано больше сопутствующих заболеваний, им чаще требовалась более интенсивная терапия, тем не менее смертность в группах курящих и некурящих была сходной [25, 26].

Исследование в Испании (1041 больной ВП) продемонстрировало, что ТК было независимым фактором риска септического шока при пневмококковой пневмонии (ОШ=2,11; 95% ДИ: 1,02–4,34). Риски развития септического шока у курящих были ниже, чем при приеме кортикостероидной терапии (ОШ=4,45), но различия с некурящими были достоверны ($p=0,044$) [27]. Принимая во внимание все эти данные, мы можем сделать вывод об ухудшении прогноза пневмококковой пневмонии у активных курильщиков.

Менее частой является ВП, вызванная *Legionella pneumophila*. В 2013 г. 51% случаев всех заболеваний были вызваны *Legionella longbeachae*, 28% — *L. pneumophila*, 21% — *Legionella spp.* [24]. Среди факторов риска этого заболевания — ТК: у тех, кто курил более 10 лет, риск развития заболеваний, обусловленных *Legionella spp.*, составил 14,7 (95% ДИ: 3,7–58,4) [24]. Этот повышенный риск связан в т. ч. с трудностью эрадикации микроорганизма из бронхиального дерева из-за ухудшения состояния слизистой оболочки дыхательных путей и нарушения функции ресничек, вызванных табачным дымом.

ТАБАКОКУРЕНИЕ И РАЗВИТИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ТК способствует развитию заболеваний, которые являются факторами риска ВП. Табачный дым вызывает широкий спектр местных повреждений, отрицательно влияющих на вентиляцию легких и газообмен, что приводит к различным клиническим проявлениям, включая одышку, кашель, гипоксемию и гиперкапнию. Исследование 167 человек, курящих на протяжении более 10 лет и считающих себя здоровыми, показало, что признаки хронического бронхита были у большинства обследованных (67%), 24% имели начальные, а 15% — выраженные нарушения проходимости дыхательных путей [28].

Результаты научных исследований влияния табачного дыма на развитие ХОБЛ, бронхиальной астмы, рака легкого достаточно полно проанализированы как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Наличие ХОБЛ повышает риски развития пневмонии [29–31]. При обследовании 14 494 пациентов в США расчетные риски развития ВП у больных ХОБЛ были в 2,79 раза выше (95% ДИ: 1,426–5,471) по сравнению с лицами без ХОБЛ [30]. Смертность от пневмонии у больных ХОБЛ (данные по больным Дании и Германии) была достоверно выше, чем у больных без ХОБЛ: 16,0% против 11,3%, $p=0,04$ [31]. Курящие больные ХОБЛ имели сходные с некурящими больными ХОБЛ риски развития ВП, в то время как отсутствие ХОБЛ увеличивало риски развития ВП у курящих в 1,23 раза (95% ДИ: 1,13–1,34) по сравнению с некурящими [17].

Риски пневмонии значительно увеличиваются с возрастом больных, при этом для пациентов старшего и пожилого возраста характерна мультиморбидная патология. Присоединение к ХОБЛ сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивает частоту ВП [32], при этом известно, что ТК яв-

ляется причиной развития ССЗ [1]. Даже выкуривание 1 сигареты в день увеличивает риски развития ССЗ в 1,48 раза у мужчин (95% ДИ: 1,30–1,69) и в 1,57 раза у женщин (95% ДИ: 1,29–1,91) [33].

Инфекции верхних дыхательных путей также являются фактором риска ВП. И ТК влияет на восприимчивость к вирусной инфекции [34, 35], оказывая супрессивное воздействие на эпителий дыхательных путей, альвеолярные макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, одновременно приводя к системной хронической активации нейтрофилов [34]. Повышенная восприимчивость к вирусной инфекции также наблюдалась у курильщиков и тех, кто вынужден вдыхать окружающий табачный дым [36]. Изучение случаев госпитализации по поводу гриппа в Испании (728 случаев) показало, что ТК увеличивало риск госпитализации в 1,32 раза (95% ДИ: 1,04–1,68). Эффективность противогриппозной вакцинации составила 21% (95% ДИ: –2; 39) у курящих и экс-курящих, в то время как у некурящих — 39% (95% ДИ: 22–52) [35].

Американское научное общество инфекционных заболеваний и Американское торакальное общество рекомендуют курящим больным, госпитализированным по поводу ВП, отказ от употребления табака и пневмококковую вакцину [37], поскольку у активных курильщиков наблюдаются более низкие показатели иммунитета против гриппа и пневмококка по сравнению с бывшими курильщиками и некурящими [38].

Еще одним, менее известным фактором риска развития ВП являются заболевания пародонта, которые чаще встречаются у лиц, потребляющих табак [39, 40]. Исследования в США выявили, что курящие в 4 раза чаще имели заболевания пародонта (ОШ=3,97; 95% ДИ: 3,20–4,93), чем некурящие. При этом имелся дозозависимый эффект, и риск развития заболеваний увеличивался с увеличением числа выкуриваемых в день сигарет: лица, выкуривающие менее 10 сигарет в день, имели заболевания пародонта в 1,9–4,1 раза чаще, чем некурящие, т. е. ОШ=2,79, а при потреблении более 30 сигарет в день ОШ повышался до 5,88 (95% ДИ: 4,03–8,58). При отказе от сигарет риски снижались с 5,88 до 3,22 при продолжительности абстиненции до 2 лет. Через 11 лет после отказа от ТК риски заболеваний пародонта были сопоставимы с таковыми у некурящих: ОШ=1,15 [40]. Заболевания пародонта были ассоциированы с болезнями органов дыхания: пневмонией (ОШ=2,6; 95% ДИ: 2,2–5,7), туберкулезом легких, абсцессом легкого, раком легкого [41]. В исследовании японских ученых (2018) показано, что среди 19 775 пациентов с заболеваниями пародонта смертность от пневмонии была выше у курящих [42].

ПАССИВНОЕ КУРЕНИЕ

Пагубно влияет на здоровье не только активное, но и пассивное ТК. Исследования показывают, что пассивное ТК приводит к повышенному риску респираторных инфекций и пневмонии. Повреждения дыхательного эпителия, соединительной ткани и сосудистого эндотелия, вызванные табачным дымом, могут возникнуть даже при низких концентрациях дыма, вызывая различные заболевания и нарушения [43], что может быть важным фактором риска развития ВП у пассивных курильщиков. Большинство опубликованных работ, рассматривающих влияние окружающего табачного дыма на развитие пневмонии, посвя-

щены детскому возрасту или выполнены на экспериментальных моделях. В одной из работ (2019) среди никогда не куривших риск развития пневмонии при пассивном ТК составил 1,06 (95% ДИ: 1,02–1,10) [44].

С патофизиологической точки зрения прекращение курения является целесообразным при всех формах ВП. Пока нет надежных данных о том, как меняется прогноз у пациентов ВП, бросивших курить. В одной из работ показано, что риск заболевания ВП значительно уменьшается при отказе от ТК: через 5 лет он снижается на 50% [45]. Исследование в Японии продемонстрировало, что после отказа от ТК риски ВП снижались с 1,6 у активных курильщиков до 0,7 (95% ДИ: 0,5–1,0) у экс-курильщиков, что было сопоставимо с некурящими [46].

Наиболее эффективным методом отказа от ТК является сочетание поведенческой поддержки и лечения. Из лекарственных препаратов в Российской Федерации зарегистрированы варениклин, никотинзаместительная терапия и цитизин, доказана их эффективность, особенно в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией [47]. Исследование лечения никотиновой зависимости у больных ВП показало, что применение варениклина и телефонного консультирования позволило повысить шансы остаться некурящими в 7,29 раза (95% ДИ: 2,15–24,77) и улучшило качество жизни, связанное со здоровьем (согласно вопросу SF-36) [48]. Учитывая, что ухудшение состояния здоровья повышает мотивацию к отказу от ТК, необходимо начинать лечение никотиновой зависимости и оказывать помощь в отказе от потребления табака при первом же обращении пациента за медицинской помощью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие табака приводит к различным изменениям дыхательных путей, возникновению воспалительной реакции, повышает восприимчивость организма к инфекции. Показано, что риски развития пневмонии и ее исход чаще всего ухудшаются у курящих пациентов. Кроме того, употребление табака может способствовать развитию заболеваний, которые также являются факторами риска ВП и смертельного исхода, таких как ХОБЛ, вирусные инфекции, ССЗ, пародонтоз и др. Необходимо предлагать курящим пациентам отказаться от ТК и в случае необходимости назначать соответствующее лечение. Наиболее эффективным методом лечения никотиновой зависимости является сочетание когнитивно-поведенческой и лекарственной терапии.

Литература

1. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*. 2005;92(3):426–429. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602359.
2. Суховская О.А., Куликов В.Д. Курение: современное состояние проблемы в РФ. Астма и аллергия. 2016;(4):3–7. [Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Smoking: the current state of the problem in the Russian Federation. *Asthma and Allergies*. 2016;(4):3–7 (in Russ.).]
3. Mehta H., Nazzal K., Sadikot R.T. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res*. 2008;(57):497–503. DOI: 10.1007/s00011-008-8078-6.
4. Barnes P.J. Neutrophils find smoke attractive. *Science*. 2010;330:40–41. DOI: 10.1126/science.1196017.
5. Arnson Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;(34):258–265. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.003.
6. Kohailan M., Alanazi M., Rouabhia M. et al. Effect of smoking on the genetic makeup of toll-like receptors 2 and 6. *Oncol Targets Ther*. 2016;2(9):7187–7198. DOI 10.2147/OTT.S109650.
7. Semilali A., Witold C., Alanazi M., Rouabhia M. Whole cigarette smoke increased the expression of TLRs, HBDs, and proinflammatory cytokines by human gingival epithelial

- cells through different signaling pathways. *PLoS One*. 2012;7(12): e52614. DOI: 10.1371/journal.pone.0052614.
8. Belhareth R., Mezouar S., Ben Amara A. et al. Cigarette smoke extract interferes with placenta macrophage function: A new mechanism to compromise placenta function? *Reprod Toxicol*. 2018;78:120–129. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.04.009.
9. Hamer M., O'Donovan G., Stamatakis E. Lifestyle risk factors, obesity and infectious disease mortality in the general population: Linkage study of 97,844 adults from England and Scotland. *Prev Med*. 2019 Mar 4;123:65–70. DOI: 10.1016/j.ypmed.2019.03.002.
10. Zhang L., Zhang W., Xu Y. et al. Effect of smoking on chronic rhinosinusitis complicated with lower respiratory tract disease. *Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(23):1826–1828. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.23.014.
11. Almirall J., Blanquer J., Bello S. Community acquired pneumonia among smokers. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(6):250–254. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.016.
12. Клинические рекомендации (проект). Внебольничная пневмония, 2018. (Электронный ресурс). URL: <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>. Дата обращения: 25.04.2019. [Clinical recommendations (draft). Community-acquired pneumonia, 2018. (Electronic resource). URL: <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>. Access date: 25.04.2019 (in Russ)].
13. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Гембицкая Т.Е. и др. Внебольничная пневмония в Санкт-Петербурге: основные итоги и тенденции в 2009–2016 гг. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018;62(5):228–233. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Gembitskaya T.E. et al. Community-acquired pneumonia in St. Petersburg: the main results and trends in 2009–2016. *Zdravoohranenie Rossiiskoi Federacii*. 2018;62(5):228–233 (in Russ.)].
14. Almirall J., Bolibar M., Serra-Prat J., Roig I. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31:1274–1284. doi.org/10.1183/09031936.00095807.
15. Koul P.A., Chaudhari S., Chokhani R. et al. Pneumococcal disease burden from an Indian perspective: Need for its prevention in pulmonology practice. *Lung India* 2019;36(3):216–225. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_497_18.
16. Muthumbi E., Lowe B.S., Muyodi C. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia among adults in Kenya: a case-control study. *Pneumonia (Nathan)*. 2017;9:17–21. DOI: 10.1186/s41479-017-0041-2.
17. Braeken D.C., Rohde G.G., Franssen F.M. et al. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in United Kingdom. *Int J Chron Obstruct Pulmon. Dis*. 2017;12:2425–2432. DOI: 10.2147/COPD.S138435.
18. Phipps J.C., Aronoff D.M., Curtis J.L. et al. Cigarette smoke exposure impairs pulmonary bacterial clearance and alveolar macrophage complement-mediated phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 2010;78:1214–1220. DOI: 10.1128/IAI.00963-09.
19. Herr C., Beisswenger C., Hess C. et al. Suppression of pulmonary innate host defence in smokers. *Thorax*. 2009;64:144–149. DOI: 10.1136/thx.2008.102681.
20. Kilsgard O., Andersson P., Malmsten M. et al. Peptidylarginine deiminases present in the airways during tobacco smoking and inflammation can citrullinate the host defense peptide LL-37. Resulting in altered activities. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46:240–248. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0500OC.
21. Gupta P.C., Pednekar M.S., Parkin D.M., Sankaranarayanan R. Tobacco associated mortality in Mumbai (Bombay) India. Results of the Bombay Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2005;34:1395–1402. DOI: 10.1093/ije/dyi196.
22. Inoue Y., Koizumi A., Wada Y. et al. Risk and protective factors related to mortality from pneumonia among middle aged and elderly community residents: the JACC Study. *J Epidemiol*. 2007;17(6):194–202. DOI:10.2188/jea.17.194.
23. Bello S., Menendez R., Antoni T. et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest*. 2014;146(4):1029–1037. DOI: 10.1378/chest.13-2853.
24. Kenagy E., Priest P.C., Cameron C.M. et al. Risk factors for *Legionella longbeachae* Legionnaires' disease, New Zealand. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1148–1154. DOI: 10.3201/eid2307.161429.
25. Liapikou A., Makrodimetri S., Deskata K. et al. The impact of smoking on community acquired pneumonia course and outcomes. *Eur Resp J*. 2016;48:596. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA596.
26. Katanoda K., Marugame T., Saika K. et al. Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in Japan: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *J Epidemiol*. 2008;18:251–264. DOI: 10.2188/jea.JE2007429.
27. Garcia-Vidal C., Ardanuy C., Tubau F. et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen related factors and outcomes. *Thorax*. 2010;65:77–81. DOI: 10.1136/thx.2009.12361243.
28. Суховская О.А., Козырев А.Г., Киселева Е.А. и др. Выявление ранних стадий заболеваний органов дыхания, ассоциированных с табакокурением. *Тюменский медицинский журнал*. 2008;2:3–6. [Sukhovskaya O.A., Kozurev A.G., Kiseleva E.A. et al. Detection of early stages of respiratory diseases associated with tobacco smoking. *Tumenskiy medicinskiy zhurnal*. 2008;2:3–6 (in Russ.)].
29. Pasquale C.B., Vietri J., Choate R. et al. Patient-Reported Consequences of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(2):240–245. DOI: 10.15326/jcopdf.6.2.2018.0144.
30. Lee R., Lee D., Mamidi I.S. et al. Higher Risk for Pneumonia, Septic Shock, and Blood Transfusions After Total Shoulder Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(2):416–423. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000531.
31. Bonnesen B., Baunbæk Egelund G., Vestergaard J.A. et al. Is chronic obstructive pulmonary disease a risk factor for death in patients with community acquired pneumonia? *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(5):340–347. DOI: 10.1080/23744235.2019.1565416.
32. Lin S.H., Perng D.W., Chen C.P. et al. Increased risk of community-acquired pneumonia in COPD patients with comorbid cardiovascular disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3051–3058. DOI: 10.2147/COPD.S115137.
33. Hackshaw A., Morris J.K., Boniface S. et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360: j5855. DOI: 10.1136/bmj.j5855.
34. Feldman C., Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *J Infect*. 2013;67(3):169–184. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.05.004.
35. Godoy P., Castilla J., Soldevila N. et al. Smoking may increase the risk of influenza hospitalization and reduce influenza vaccine effectiveness in the elderly. *Eur J Public Health*. 2018;28(1):150–155. DOI: 10.1093/eurpub/ckx130.
36. Duffney P.F., McCarthy C.E., Nogales A. et al. Cigarette smoke dampens antiviral signaling in small airway epithelial cells by disrupting TLR3 cleavage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(3): L505–L513. DOI: 10.1152/ajplung.00406.2017.
37. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:527–572. DOI: 10.1086/511159.
38. Pearson W.S., Dube S.R., Ford E.S., Mokdah A.H. Influenza and pneumococcal vaccination rates among smokers: data from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Med*. 2009;48:180–183. DOI: 10.1016/j.ypmed.2008.11.001.
39. Lahdentausta L., Paju S., Mäntylä P. et al. Smoking confounds the periodontal diagnostics using saliva biomarkers. *J Periodontol*. 2018;11:10. DOI: 10.1002/JPER.18-0545.
40. Tomar S.L., Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III: Nacional Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2000;71:743–751. DOI: 10.1902/jop.2000.71.5.743.
41. Fernandez-Plata R., Olmedo-Torres D., Martinez-Briseno D. et al. Prevalence of severe disease and its association with respiratory disease in hospitalized adult patients in tertiary care center. *Gac Med Mex*. 2015;151(5):608–615. PMID 26526474.
42. Suma S., Naito M., Wakai K. et al. Tooth loss and pneumonia mortality: A cohort study of Japanese dentists. *PLoS One*. 2018;13(4): e0195813. DOI: 10.1371/journal.pone.0195813.
43. Титова О., Суховская О., Куликов В. Влияние низкоинтенсивного и эпизодического курения на здоровье. *Врач*. 2018;29(4):36–40. [Titova O., Sukhovskaya O., Kulikov V. Effect of low-intensity and episodic smoking on health. *Doctor*. 2018;29(4):36–40 (in Russ.)].
44. McNeely E., Mordukhovich I., Staffa S. et al. Legacy health effects among never smokers exposed to occupational secondhand smoke. *PLoS One*. 2019;14(4): e0215445. DOI: 10.1371/journal.pone.0215445.
45. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzó X., Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest*. 1999;116:375–379. DOI: 10.1378/chest.116.2.375.
46. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Active bacterial core surveillance team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
47. Суховская О.А., Смирнова М.А. Сочетанное применение никотинсодержащей жевательной резинки и когнитивно-поведенческой терапии при отказе от табакокурения. *Профилактическая медицина*. 2015;18(5):70–74. [Sukhovskaya O.A., Smirnova M.A. Concurrent use of nicotine-containing chewing gum and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation. *Profilakticheskaya Medicinf*. 2015;18(5):70–74 (in Russ.)].
48. Politis A., Ioannidis V., Gourgoulis K. et al. Effects of varenicline therapy in combination with advanced behavioral support on smoking cessation and quality of life in inpatients with acute exacerbation of COPD, bronchial asthma, or community-acquired pneumonia: A prospective, open-label, preference-based, 52-week, follow-up trial. *Chron Respir Dis*. 2018;15(2):146–156. DOI: 10.1177/1479972317740128.