

Jerzy Kozielski

Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
 Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy Kozielski

Palenie tytoniu a zakażenia układu oddechowego

Smoking and lung infection

Abstract

Tobacco smoke exposure leads to development of structural and immunological changes in the lungs. These changes favour development on inflammation in the respiratory tract.
 Cigarette smoking is a substantial risk factor for important bacterial and viral infections.

Key words: tobacco smoke, infections

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 271–275

Streszczenie

Narażenie na dym tytoniowy prowadzi do zmian strukturalnych i immunologicznych w płucach. Zmiany te sprzyjają rozwojowi zakażeń dróg oddechowych.

W pracy omówiono wpływ dymu tytoniowego na zwiększoną częstość występowania niektórych infekcji bakteryjnych i wirusowych u osób narażonych na jego działanie, dorosłych i dzieci.

Słowa kluczowe: dym tytoniowy, infekcje

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 271–275

Dym tytoniowy zawiera substancje o działaniu karcynogennym i toksycznym. Jego niebezpieczne dla zdrowia działanie obserwuje się zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Palenie tytoniu jest dobrze znanym czynnikiem sprawczym wielu chorób w tym chorób nowotworowych, chorób układu sercowo-naczyniowego, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Wymienione choroby już obecnie są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie i według szacunków *World Health Organization* (WHO) będą nimi nadal w nadchodzących latach.

Występowanie chorób odtytoniowych jest związane zarówno z aktywnym, jak i biernym paleniem, choć w tym ostatnim przypadku częstość ich występowania jest mniejsza.

Istotnym problemem związanym z paleniem tytoniu jest wpływ na występowanie zakażeń ukła-

du oddechowego. Rozwój wielu zakażeń jest niewątpliwie związany z oddziaływaniem dymu tytoniowego na strukturę dróg oddechowych i na układ immunologiczny [1].

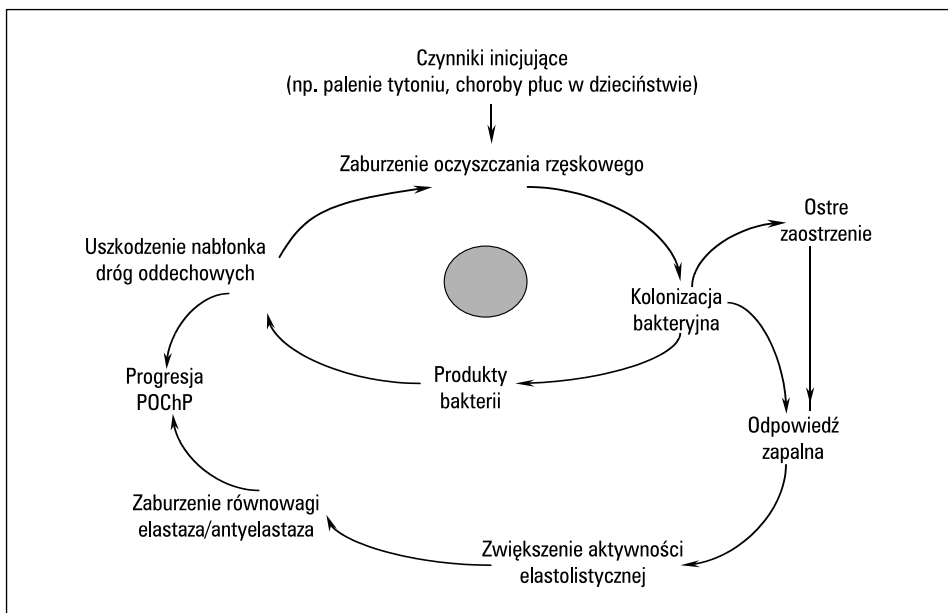
Celem pracy jest omówienie mechanizmu tych zmian oraz przedstawienie dowodów klinicznych na związek między tymi zaburzeniami a zakażeniami dróg oddechowych.

W jaki sposób palenie papierosów powoduje większą częstość infekcji w drogach oddechowych?

W następstwie działania dymu tytoniowego na układ oddechowy dochodzi do zmian strukturalnych w płucach oraz zaburzeń immunologicznych, zarówno komórkowych, jak i humoralnych.

Adres do korespondencji: Jerzy Kozielski, Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy ŚUM, ul. Ks. Koziółka 1, 41–803 Zabrze, tel./faks: (032) 274 56 64, e-mail: ftpulmza@sum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.11.2007 r.
 Copyright © 2008 Via Medica
 ISSN 0867–7077



Rycina 1. Błędne koło występowania zmian w drzewie oskrzelowym (na podstawie: [10])

Zmiany strukturalne w układzie oddechowym wywołane przez palenie tytoniu

Dym tytoniowy powoduje podrażnienie i uszkodzenie komórek nabłonka oddechowego. Obserwuje się przerost komórek gruczołowych i wzrost ich liczby w drzewie oskrzelowym [2]. Uszkodzenie nabłonka urzęsionego prowadzi do zmniejszenia transportu śluzowo-rzęskowego. W następstwie tych zmian dochodzi do zwiększonego zalegania śluzu w oskrzelach z częstymi, nawracającymi nadkażeniami. Bakterie nasilają uszkodzenia, zwiększając utratę rzęsek, prowadząc do osłabienia funkcji obronnych nabłonka, z następową redukcją wydzielania defensyn i innych peptydów o aktywności przeciwbakteryjnej [3]. Dodatkowo kolonizacja bakteryjna nagromadzonego śluzu w oskrzelach może stymulować odpowiedź zapalną. Mechanizm ten został potwierdzony w badaniach klinicznych, w których udowodniono, że nasilone przewlekłe odkrztuszanie związane jest z obniżeniem funkcji wentylacyjnej płuc i wzrostem częstości hospitalizacji chorych [4].

Częstsze infekcje są pochodną zwiększonego przylegania patogenów do nabłonka. Działanie dymu tytoniowego powoduje także zmiany zapalne okołoskrzelowe, prowadzące do włóknienia [5–7].

Stwierdzono, że zmiany strukturalne obserwowane u palaczy mogą być spowodowane przez fazę gazową lub przez zawarte w dymie tytoniowym składniki, takie jak: akroleina, aldehyd octowy, formaldehyd, wolne rodniki. Te ostatnie powstają z chemicznych reakcji dymu i łącznie z tlenkiem azotu biorą udział w strukturalnych uszkodzeniach

nabłonka oskrzelowego [8, 9]. Proces powstania tych zmian ilustruje rycina 1.

Zmiany immunologiczne w oskrzelach w następstwie palenia tytoniu

W efekcie ekspozycji na dym tytoniowy dochodzi do stymulacji procesu zapalnego w drzewie oskrzelowym z następowymi naciekami oskrzeli i mięszu płuc przez granulocyty obojętne, makrofagi i limfocyty [11, 12]. Komórki zapalne w przebiegu POChP uwalniają mediatory prozapalne, w tym elastazę, proteazy, cytokiny, w tym leukotrien B₄, metaloproteiny, czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α) [13, 14].

Czynniki te powodują z jednej strony gromadzenie komórek zapalnych, zaś z drugiej prowadzą do zmian strukturalnych w oskrzelach, takich jak: włóknienie, uszkodzenie pęcherzyków płucnych, hiperplazja nabłonka. W następstwie dochodzi do ograniczenia przepływu powietrza przez drzewo oskrzelowe.

Dane opublikowane na temat wpływu dymu tytoniowego na zmiany w układzie immunologicznym dotyczą zarówno odporności komórkowej, jak i humoralnej. W następstwie drażniącego działania dymu tytoniowego na drzewo oskrzelowe dochodzi w nim do akumulacji leukocytów [15]. Uważa się, że związane jest to ze stymulacyjnym wpływem dymu na szpik kostny, między innymi za pośrednictwem aktywowanych przez dym tytoniowy makrofagów płucnych takich cytokin, jak: TNF- α , IL 1, IL-8, GM-CSF [16]. Działanie stymulujące przypisuje się również nikotynie i katecho-

laminom, których wydzielanie jest przez nią nasilane [15].

U osób palących poniżej 50 paczkolet dochodzi do wzrostu liczby limfocytów CD4⁺. W związku z nieproporcjonalnie mniejszym wzrostem liczby limfocytów CD8⁺ dochodzi również do zaburzenia stosunku limfocytów CD4⁺ do CD8⁺ [16, 17].

Przeciwnie zjawisko obserwuje się u osób palących powyżej 50 paczkolet, u których widoczny jest spadek liczby limfocytów CD4⁺ i wzrost liczby limfocytów CD8⁺, z następowym zmniejszeniem stosunku limfocytów CD4⁺/CD8⁺ [19].

Obserwowane zmiany zależą od intensywności palenia i czasu, jaki upłynął od jego zaprzestania. Jak twierdzą niektórzy autorzy, zaburzenia te normalizują się już po około 1,5 miesiąca od momentu porzucenia palenia [20] lub — jak twierdzą inni autorzy — dopiero po kilku latach [18].

Wykazano, że ekstrakt z papierosów moduluje mechanizmy obronne drzewa oskrzelowego przez wpływ na komórki T, redukując ich aktywność i zmniejszając proliferację oraz ekspresję białek cytotoksycznych. Ekstrakt ten ma również wpływ na nabłonek drzewa oskrzelowego [21].

Wzrastająca częstość występowania infekcji w drogach oddechowych u palaczy zależy też od zaburzonej proliferacji oraz zróżnicowania limfocytów B i syntezy immunoglobulin [22].

Zmiany w zakresie populacji limfocytów obserwowane są wcześniej w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BALF, *broncho-alveolar lavage fluid*) niż we krwi. Ponadto w BALF palących stwierdza się podwyższony odsetek komórek, głównie makrofagów [23]. Dym tytoniowy, poprzez wpływ na makrofagi pęcherzykowe, hamuje zjawisko chemotaksji krwinek białych i ma zasadniczy wpływ na zjawisko zahamowania proliferacji leukocytów w płucach [24]. Makrofagi płucne osoby palącej mają większy hamujący wpływ na proliferację limfocytów niż makrofagi osoby niepalącej [25].

Wpływ palenia tytoniu na mechanizmy komórkowe w układzie oddechowym przedstawiła w swoim artykule Chorostowska-Wynimko [26].

Dym tytoniowy a infekcje dróg oddechowych

Infekcje bakteryjne

Spowodowane dymem tytoniowym zmiany w nabłonku górnych i dolnych dróg oddechowych ułatwiają przyleganie i jego kolonizację przez bakterie. Raman i wsp. stwierdzili zwiększoną zdolność *Streptococcus pneumoniae* do przylegania do komórek nabłonka jamy ustnej palących (kolonizacja), która utrzymywała się u badanych nawet przez 3 lata od momentu zaprzestania palenia [27].

W innych badaniach udowodniono, że ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowanej przez bakterie z rodzaju *Streptococcus* wzrasta u palaczy 2–4-krotnie w stosunku do niepalących i zależy od liczby wypalanych papierosów. Im jest ona wyższa, tym większa szansa na infekcję wywołaną przez tę grupę bakterii [28]. Ryzyko to zmniejsza się systematycznie po rzucaeniu palenia i normalizuje się (wartość dla osoby niepalącej) dopiero po 10 latach od zaprzestania palenia [29].

Wykazano też, że palenie tytoniu jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc z bakteriami, u osób zdrowych, jak i chorych na POChP [30, 31]. U byłych palaczy z POChP kolonizacja drzewa oskrzelowego występuje znacznie częściej niż u byłych palaczy bez POChP, czy niepalących [3]. Proces zapalny w drzewie oskrzelowym zmniejsza się po porzuceniu palenia, a zmiany zależą od czasu trwania niepalenia. Miarą tego zjawiska jest spadek limfocytów CD8 [32].

U chorych na POChP, pomimo zmniejszenia się liczby komórek zapalnych i cytokin w płwocinie po rzucaeniu palenia tytoniu, proces zapalny jest nadal widoczny w biopsjach pobranych z drzewa oskrzelowego [33]. Palenie zwiększa również ryzyko wystąpienia legionellozy [34]. Ponadto sprzyja kolonizacji górnych dróg oddechowych przez meningokoki i uogólnionemu zakażeniu tymi drobnoustrojami [35].

Predyspozycję do tych zmian obserwuje się zarówno u aktywnych, jak i biernych palaczy. Ryzyko wystąpienia inwazyjnej postaci zakażenia meningokokami u dzieci matek palących tytoń jest znacznie większe niż u potomstwa matek niepalących [36]. U dzieci narażonych na dym tytoniowy częściej występują zapalenie ucha środkowego i ostre zapalenia oskrzeli. Wystąpieniu tych chorób sprzyja palenie papierosów przez matkę w ciąży. Częstość ich występowania wzrasta z liczbą wypalanych przez matkę papierosów [37, 38].

Wykazano, że grupą zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę są osoby palące tytoń. Ryzyko to jest w stosunku do niepalących ponad 2-krotnie większe, a dodatkowo istotny wpływ na zachorowalność mają czas palenia i liczba wypalanych papierosów [46, 47]. Dzieci biernie narażone na dym tytoniowy i kontakt z osobą prątkującą, częściej zapadały na gruźlicę [48].

Infekcje wirusowe

Badania przeprowadzone na dużych grupach wykazały u osób palących papierosy znacznie częstsze występowanie zespołu przeziębieniowego w porównaniu z niepalącymi [39]. Infekcje wi-

rusowe wywoływane są u palących nawet przez niewielką liczbę wirusów [40]. Liczne badania potwierdziły związek między paleniem tytoniu, a ryzykiem infekcji grypowej [41]. Jej przebieg u palaczy jest znacznie cięższy niż u niepalących i związany jest z występowaniem nasilonego kaszlu, odkrztuszania, duszności i świstów w klatce piersiowej. Ponadto powikłania grypy zdarzają się częściej u palących, w tym powikłania bakteryjne, na przykład wywołane przez paciorkowce [42]. Dowiedziano, że grypa występuje częściej u osób palących, oraz ma tendencję do częstszych nawrotów [43]. Przewlekłe palenie tytoniu zaburza odpowiedź immunologiczną przeciw adenowirusom, zmniejszając ilość komórek dendrytycznych w płucach, a także powodując redukcję liczby aktywowanych limfocytów CD4 i CD8. Obserwowano też mniejszą ilość specyficznych immunoglobulin przeciwko tym drobnoustrojom. Przytoczone powyżej dane częściowo tłumaczą większe rozpowszechnianie infekcji wirusowych u chorych na POChP [44]. Osoby palące tytoń znacznie częściej w stosunku do niepalących chorują na ospę wietrzną [45] i to ospę z powikłaniami w postaci *pneumonitis*.

Stwierdzono również wzrost częstości infekcji u palących tytoń nosicieli wirusa HIV, w tym między innymi wzrost zapadalności na pozaszpitalne zapalenia płuc [49].

U osób palących tytoń, w stosunku do niepalących, 2,5–6 razy częściej występują choroby przyzębia i infekcje okołozębowe [50, 51].

Przy okazji omawiania zagadnień związanych z paleniem tytoniu i zwiększoną w tej grupie częstością występowania infekcji należy wspomnieć, że nikotynizm stanowi zwiększone ryzyko zakażenia *Helicobacter pylori* [52] oraz zapalenia narządów rodnych, spowodowanego przez wirusa brodawczaka ludzkiego [53].

Arcavi i Benowitz [54] uważają, że:

- 1) zaprzestanie palenia powinno znaleźć swoje miejsce w planie terapeutycznym u osób z chorobami infekcyjnymi, zapaleniem przyzębia i z dodatnim wynikiem testu tuberkulinowego;
- 2) bierne narażenie na dym tytoniowy powinno być u dzieci minimalizowane w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia *Streptococcus meningitis* i zapalenia ucha środkowego, a u dorosłych — w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wirusem grypy i pneumokokami;
- 3) prewencja tych chorób u palaczy polega na:
 - konieczności dokonania u nich szczepień przeciw grypie i infekcji pneumokokowej,
 - konieczności leczenia palaczy chorych na ospę wietrzną acyklowirem,

— konieczności wykonywania przez kobiety palące raz do roku rozmazu cytologicznego wydzielin z szyjki macicy metodą Papanicolaou.

Piśmiennictwo

1. Kozielski J., Górecka D., Grzelewska-Rzymowska I. i wsp. Rozpoznawanie i leczenie choroby tytoniowej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 5–28.
2. Jones N.L. The pathophysiological consequences of smoking on the respiratory system. *Canadian Journal of Public Health* 1981; 72: 388–390.
3. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117 (5 suppl. 1): 286S–291S.
4. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
5. Rogers D.F. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp.* 2001; 234: 65–77, discussion 77–83.
6. Jeffery P.K. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest* 2000; 117 (5 suppl. 1): 251S–260S.
7. Lang M.R., Fiaux G.W., Gillooly M., Stewart J.A., Hulmes D.J., Lamb D. Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous lungs. *Thorax* 1994; 49: 319–326.
8. Marcy T.W., Merrill W.W. Cigarette smoking and respiratory tract infection. *Clin. Chest Med.* 1987; 8: 381–391.
9. Richardson M.A. Upper airway complications of cigarette smoking. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 1032–1035.
10. Agusti A.G. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir. Med.* 2005; 99: 670–682.
11. Fournier M., Lebarry F., Le Roy Ladurie F., Lenormand E., Pariente R. Intraepithelial T-lymphocyte subsets in the airways of normal subjects and of patients with chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 737–742.
12. Saetta M., Turato G., Facchini F.M. i wsp. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1633–1639.
13. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
14. Woolhouse I.S., Bayley D.L., Stockley R.A. Sputum chemotactic activity in chronic obstructive pulmonary disease: effect of alpha(1)-antitrypsin deficiency and the role of leukotriene B(4) and interleukin 8. *Thorax* 2002; 57: 709–714.
15. Friedman G.D., Siegelau A.B., Seltzer C.C., Feldman R., Colten M.F. Smoking habits and the leukocyte count. *Arch. Environ. Health* 1973; 26: 137–143.
16. Van Eeden S.F., Hogg J.C. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 915–921.
17. Mili F., Flanders W.D., Boring J.R., Annett J.L., Destefano F. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1991; 59: 187–200.
18. Tollerud D.J., Clark J.W., Brown L.M. i wsp. The effects of cigarette smoking on T cell subsets: a population-based survey of healthy caucasians. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 1446–1451.
19. Ginns L.C., Goldenheim P.D., Miller L.G. i wsp. T-lymphocyte subsets in smoking and lung cancer: analysis of monoclonal antibodies and flow cytometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 265–269.
20. Miller L.G., Goldstein G., Murphy M., Ginns L.C. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking: analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Chest* 1982; 82: 526–529.
21. Glader P., Moller S., Lilja J., Wieslander E., Lofdahl C.G., von Wachenfeldt K. Cigarette smoke extract modulates respiratory defence mechanisms through effects on T-cells and airway epithelial cells. *Respir. Med.* 2006; 100: 818–827.
22. Reinherz E.L., Rubinstein A., Geha R.S., Strelkauskas A.J., Rosen F.S., Schlossman S.F. Abnormalities of immunoregulatory T cells in disorders of immune function. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 1018–1022.
23. Costabel U., Bross K.J., Reuter C., Ruhle K.H., Matthys H. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers:

- a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986; 90: 39–44.
24. Noble R.C., Penny B.B. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infect. Immun.* 1975; 12: 550–555.
 25. Holt P.G. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241–249.
 26. Chorostowska-Wynimko J. Wpływ palenia tytoniu na mechanizmy komórkowe w układzie oddechowym. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 174–179.
 27. Raman A.S., Swinburne A.J., Fedullo A.J. Pneumococcal adherence to the buccal epithelial cells of cigarette smokers. *Chest* 1983; 83: 23–27.
 28. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzo X., Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375–379.
 29. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. i wsp. Active Bacterial Core Surveillance Team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
 30. Shariatzadeh M.R., Huang J.Q., Tyrrell G.J., Johnson M.M., Marrie T.J. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study in Edmonton and neighboring municipalities. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 147–161.
 31. Monso E., Garcia-Aymerich J., Soler N. i wsp. EFRAM Investigators. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol. Infect.* 2003; 131: 799–804.
 32. Lapperre T.S., Postma D.S., Gosman M.M. i wsp. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax* 2006; 61: 115–121 (epub 2005 Jul 29).
 33. Willemse B.W., ten Hacken N.H., Rutgers B., Lesman-Leege I.G., Postma D.S., Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 835–845.
 34. Straus W.L., Plouffe J.F., File T.M. Jr i wsp. Ohio Legionnaires Disease Group. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1685–1692.
 35. Stuart J.M., Cartwright K.A., Robinson P.M., Noah N.D. Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet* 1989; 2: 723–725.
 36. Fischer M., Hedberg K., Cardosi P. i wsp. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 979–983.
 37. Kitchens G.G. Relationship of environmental tobacco smoke to otitis media in young children. *Laryngoscope* 1995; 105: 1–13.
 38. Ilicali O.C., Keles N., Deger K., Savas I. Relationship of passive cigarette smoking to otitis media. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 125: 758–762.
 39. Blake G.H., Abell T.D., Stanley W.G. Cigarette smoking and upper respiratory infection among recruits in basic combat training. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109: 198–202.
 40. Cohen S., Tyrrell D.A., Russell M.A., Jarvis M.J., Smith A.P. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am. J. Public Health* 1993; 83: 1277–1283.
 41. Finklea J.F., Sandifer S.H., Smith D.D. Cigarette smoking and epidemic influenza. *Am. J. Epidemiol.* 1969; 90: 390–399.
 42. Hament J.M., Kimpen J.L., Fleer A., Wolfs T.F. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1999; 26: 189–195.
 43. Kark J.D., Lebiush M., Rannon L. Cigarette smoking as a risk factor for epidemic A(H₃N₂) influenza in young men. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 1042–1046.
 44. Robbins C.S., Dawe D.E., Goncharova S.I. i wsp. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 30: 202–211.
 45. Ellis M.E., Neal K.R., Webb A.K. Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chickenpox? *BMJ (Clin. Res. Ed.)* 1987; 294: 1002.
 46. Yu G.P., Hsieh C.C., Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle* 1988; 69: 105–112.
 47. Alcaide J., Altet M.N., Plans P. i wsp. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber. Lung Dis.* 1996; 77: 112–116.
 48. Altet M.N., Alcaide J., Plans P. i wsp. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection: a case-control study. *Tuber. Lung Dis.* 1996; 77: 537–544.
 49. Conley L.J., Bush T.J., Buchbinder S.P., Penley K.A., Judson F.N., Holmberg S.D. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. *AIDS* 1996; 10: 1121–1126.
 50. Barbour S.E., Nakashima K., Zhang J.B. i wsp. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1997; 8: 437–460.
 51. Arbes S.J. Jr, Agustsdottir H., Slade G.D. Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am. J. Public Health* 2001; 91: 253–257.
 52. Anda R.F., Williamson D.F., Escobedo L.G., Remington P.L. Smoking and the risk of peptic ulcer disease among women in the United States. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1437–1441.
 53. Kataja V., Syrjanen S., Yliskoski M. i wsp. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138: 735–745.
 54. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2206–2216.