

## РАНО ОТКРИВАЊЕ БОЛЕСТИ МАЛИХ ДИСАЈНИХ ПУТЕВА У АСИМПТОМАТСКИХ ПУШАЧА

Митић Н., Поповић Љ., Мирић М., Ђокић Т.

Институт за Патолошку физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## EARLY DIAGNOSIS OF THE SMALL AIRWAYS DISEASE AT ASYMPTOMATIC SMOKERS

Митић Н., Поповић Љ., Мирић М., Ђокић Т.

Institute of Pathophysiology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Many researchers and clinical doctors have realized that spirometric tests, as well as the resistance of airways, could be within the normal limits at people who have clear signs of bronchitis (coughing, expectoration and lighter disphnoe). Very often, especially among smokers, they have found discrepancy between the functional tests' results and clinical symptoms, although they could expect to find minor lungs' diseases within this group of people. Obstructive lesions in small airways are very often present at smokers older than 40 years, whose lungs are macroscopically normal, and who do not show clinical signs of the obstructive lung disease ('asymptomatic smokers'). The aim of the paper was to find which test, among the most often-used tests for the functional research of the respiratory system, represented the best indicator of the initial obstructive changes localized in small airways. The research study included 50 asymptomatic smokers (34 male and 16 female) ranging from 44 to 57 years. The results of the achieved FVC were at normal level, at all examinees. Out of 50 examinees, asymptomatic smokers, there was one examinee (2%) with the lower level of  $FEV_1$ , while at two examinees (4%) lower levels of  $SRt$  and  $MEF_{50\%FVC}$  were found. Significantly lower levels of the measured  $MEF_{25\%FVC}$  were found among 16 asymptomatic smokers (32%). Such a functional result, i.e. a decrease of  $MEF_{25\%FVC}$  while the levels of FVC,  $FEV_1$ ,  $Rt$ ,  $SRt$  and  $MEF_{50\%FVC}$  are normal, accompanied by a long-lasting smoking case-history with less expressed symptoms, points at the existence of the obstructive disorders localized in the periphery parts of the bronchial tree (small airways). The registration of the flow/volume curve and its analysis might be used as a test even more sensitive than spirometry and body pletizmografy; as a test it can be used for a diagnosis of initial obstructive difficulties in small airways, in other words, it could diagnose the small airways disease.

**Key words:** Chronic obstructive lung disease, Small airways, Functional tests, Spirometry, Body pletizmografy, flow/volume curve, Asymptomatic smokers.

### САЖЕТАК

Велики број истраживача и клиничких лекара су увидели да спирометријски тестови могу, као и резистенца у дисајним путевима, да буду у границама нормале у особа које имају јасне знакове бронхитиса (кашаљ, експекторација, лакша диспнеја). Нарочито у пушача, веома често, су наишли на несклад између налаза функционалних тестова и клиничких симптома, мада би очекивали у пушача лакше плућно обољење. Опструктивне лезије у малим дисајним путевима су веома честа појава у пушача старијих од 40 година, чија су плућа макроскопски нормална и немају клиничких знакова опструктивне плућне болести („асимптоматски пушачи“). Циљ рада је био да се утврди који тест, користећи сет најчешће примењиваних тестова за функционално испитивање респираторног система, представља најбољи показатељ почетних опструктивних промена локализованих у малим дисајним путевима. Истраживање је рађено на 50 асимптоматских пушача (34 мушког и 16 особа женског пола) узрасног доба од 42 до 57 година. Вредности оствареног FVK су у свих наших испитаника биле у границама нормале. Од 50 испитаника, асимптоматских пушача, код једног испитаника (2%) смо утврдили смањену вредност  $FEV_1$ , док су код два испитаника (4%) измерене снижене вредности  $SRt$  и  $MEF_{50\%FVK}$ . Значајно смањење вредности измереног  $MEF_{25\%FVK}$  је нађено у 16 (32%) асимптоматских пушача. Такав функционални налаз: смањење  $MEF_{25\%FVK}$  уз нормалне вредности FVK,  $FEV_1$ ,  $Rt$ ,  $SRt$  и  $MEF_{50\%FVK}$  и са позитивном анамнезом о вишегодишњим пушачким стажом уз слабо изражену симптоматологију, указује на постојање опструктивних поремећаја локализованих у периферним деловима бронхијалног стабла, тј. у малим дисајним путевима. Тако да, регистровање кривуље проток-волумен и њена анализа може бити тест осетљивији од спирометрије и телесне плетизмографије за откривање почетних опструктивних сметњи у малим дисајним путевима, односно болести малих дисајних путева (БМДП).

**Кључне речи:** Хронична опструктивна болест плућа, Болест малих дисајних путева, Функционални тестови, Спирометрија, Телесна плетизмографија, Проток/волумен кривуља, Асимптоматски пушачи.

## УВОД

Већ много година истраживаче интересују плућни функционални тестови помоћу којих би могли да откривају почетне и лакше облике опструктивне болести плућа на нивоу малих дисајних путева (БМДП). У прво време су употребљавали у ту сврху спирометрију, нарочито оне тестове који имају као основу форсирани експираторни витални капацитет (FVK, FEV<sub>1</sub>). Познато је да је форсирана експирација изразито смањена код доказане опструктивне плућне болести. Dubois и сарадници увели су 1956. године директно мерење резистенце (Rt) у дисајним путевима помоћу телесне плетизмографије (1). Неки су мислили да је, за откривање раних функционалних промена, мерење отпора у дисајним путевима осетљивије него спирометрија. Каснији истраживачи убрзо су утврдили да спирометријски тестови могу, као и резистенца у дисајним путевима, да буду у границама нормале у особа које имају јасне знакове бронхитиса (кашаљ, експекторација, лакша диспнеја). Нарочито у пушача веома често су наишли на несклад између налаза функционалних тестова и клиничких симптома, мада би очекивали у пушача лакше плућно обољење.

McLean је већ 1950. године објавио низ чланака о патогенези плућног емфизема, а своје закључке сакупио у прегледном чланку 1958. године. У њима је приписао велику важност патолошким променама у терминалним и респиаторним бронхиолама, које би према њему биле почетна фаза у развоју опструктивне плућне болести. Исти аутор је наводио да су споменуте промене честе чак и у примерима лакших респиаторних инфекција. Облитерација бронхиола је веома честа појава у пушача старијих од 40 година, чија су плућа макроскопски нормална и немају клиничких знакова опструктивне плућне болести. McLean-ови налази изазвали су одмах велико интересовање, мада само краткотрајно. Можда су узрок томе биле значајне студије о хроничном бронхитису у Енглеској у којима је наглашаван значај хипертрофије мукозних жлезда у великим дисајним путевима (2).

Пулмолози и клинички физиолози су поново обратили пажњу на мале дисајне путеве захваљујући неким класичним делима као нпр. Weiblova „Морфометрија човечијих плућа“ (3). Он је наике први упозорио да површина целокупног пресека бронхијалних грана изразито расте према периферији због њиховог све већег броја, мада су индивидуални периферни дисајни путеви веома уски. Ово сазнање допринело је рушењу старе претпоставке да је главни део отпора ваздушном струјању у малим дисајним путевима односно највећи отпор је приближно у 5. одн. 6. генерацији дисајних путева, где је површина тоталног пресека најмања. Касније студије Macklema и Meada потврдиле су те претпоставке (4).

Аутори из Монреаља први су приказали да неки бронхитични болесници и асимптоматски пушачи, у којих су рутински плућни функционални тестови у границама нормале, имају одређене патофизиолошке промене. Они су ове промене приписали опструктивним лезијама у малим дисајним путевима (5). Зашто је могу-

ће да постоје опструкције дисајних путева, које не утичу на вредност специфичних тестова за њихово откривање, постало је јасно тек из закључака горе споменутих студија. Обимне опструкције малих дисајних путева уствари повисе периферну резистенцу, али немају већег утицаја на тоталну резистенцу у дисајним путевима. То можемо да меримо директно помоћу телесне плетизмографије или индиректно помоћу спирометрије. Код хроничне опструктивне болести плућа седиште опструкције је у малим дисајним путевима. Зато опструктивна болест вероватно протиче кроз рани стадијум, у којем постоје обимније опструкције дисајних путева на периферији (БМДП), а да се при томе не повиси тотална резистенца или смањи брзина максималног експираторног протока. Опструктивна болест тиња низ година у малим дисајним путевима, пре него изазове пажњу лекара (6).

Сва ова сазнања дала су подстрека клиничким респиаторним физиолозима да траже нове функцијске тестове помоћу којих би лако откривали мање опструкције у малим дисајним путевима и који би били погодни за епидемиолошка истраживања.

Препоруке изнете од стране ГОЛД-а (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (7) користе су за рану дијагностику развијене хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) али не и за рано откривање болести малих дисајних путева (БМДП). Оне се заснивају на процени вредности FEV<sub>1</sub> и односа FEV<sub>1</sub> %FVC и више су употребљиве у процени стадијума развоја (тежине болести) већ развијене болести.

## ЦИЉ РАДА

Наш циљ је био да, коришћењем најчешће примењиваних (стандардних) тестова за функционално испитивање респиаторног система (директних и индиректних показатеља проходности дисајних путева), утврдимо који је тест најбољи репрезент почетних опструктивних промена локализованих у малим дисајним путевима у асимптоматских пушача.

## МЕТОДОЛОГИЈА

Истраживање је рађено на 50 асимптоматских пушача (34 мушког и 16 особа женског пола) узрасног доба од 42 до 57 година.

Испитивање је обухватило следеће:

**1. Испитивање модификованим МРЦ упитником за респиаторне симптоме.** При употреби упитника постојала је извесна обазривост зато што постоје различити узроци респиаторних симптома, одређени степен субјективности одговора испитаника и онога који тумачи одговор као и степен просвећености испитаних особа.

**2. Клинички преглед испитаника** је поред анамнезе (извршене према напред наведеном упитнику) обухватио детаљан преглед испитане особе (општи преглед, перкусије, аускултације, мерење крвног притиска, пулса и др).

**3. Функционално испитивање респиаторног система.** У свих особа у којих је испитана плућна

функција, у складу са постављеним циљевима испитивања, извршено је одређивање следећих варијабли плућне функције:

**Форсирани експиријум** је извођен тако што је особа у седећем ставу лагано инспирирала почев од нивоа функционалног резидуалног капацитета (FRK) до нивоа тоталног плућног капацитета (ТРК) а затим форсирано и потпуно експирирала до нивоа резидуалног волумена (RV). Код сваког испитаника је извођено неколико мерења (најмање три), односно, све док нису добијене најмање две репродуцибилне криве. Између њих је изабрана она крива са највећим измереним вредностима. На спирограмском запису (спирограму) су директно читаване вредности за форсирани витални капацитет (FVK) и форсирани експираторни волумен у првој секунди (FEV<sub>1</sub>) изражене у реализованим вредностима (у литрима) као и у виду % од норме за испитивану особу (% predicted).

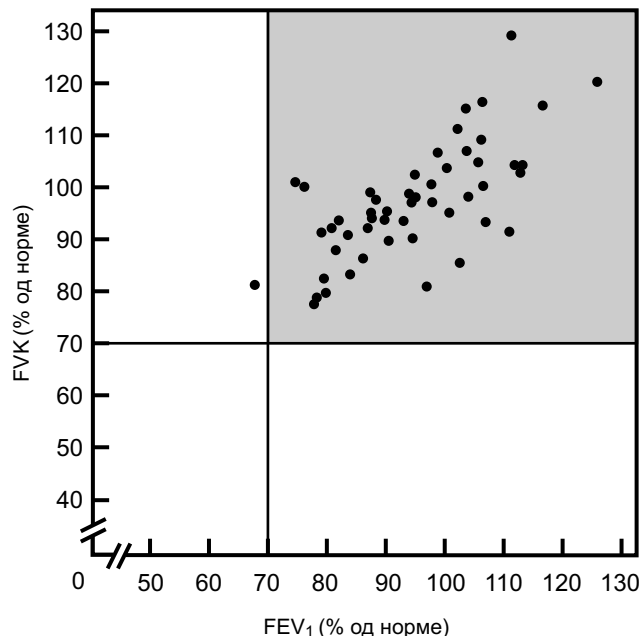
**Кривуља проток-волумен** регистрована је истим дисајним поступком као и форсирани експирограм. Испитана особа је дисала на уста (са затвореним носем) преко усника кроз пнеумотахографску цев спирограма. Проток ваздуха је бележен на ординати, а на апсциси је регистрован волумен. Остварене вредности параметара су директно читаване као реализоване вредности у L/сек, као и у виду % од норме за испитивану особу (% predicted). Из кривуље проток-волумен одређиване су следеће варијабле: MEF<sub>50%FVK</sub> - максимални експираторни проток при 50% FVK и MEF<sub>25%FVK</sub> - максимални експираторни проток при 25% FVK.

**Отпор протоку ваздуха у систему ваздушних путева (Rt)**, мерен је близу функционалног резидуалног капацитета, а особа је обично дахтала чиме је редуциран допринос ларинкса у тоталном отпору дисајних путева. На у-оси бележен је проток ваздуха а на х-оси промена P<sub>lab</sub> који је пропорционалан промени P<sub>alv</sub>. Затворена крива у току мирног инспиријума и експиријума одређује угао β. Тангенс угла β одређује нам однос протока према притиску у кабинџи тј. притиска у алвеолама. Из добијене криве промене притиска и протока гаса израчунавана је укупна резистенца слободном струјању ваздуха у дисајним путевима. Одређиван је укупни отпор у дисајним путевима (Rt<sub>tot</sub>).

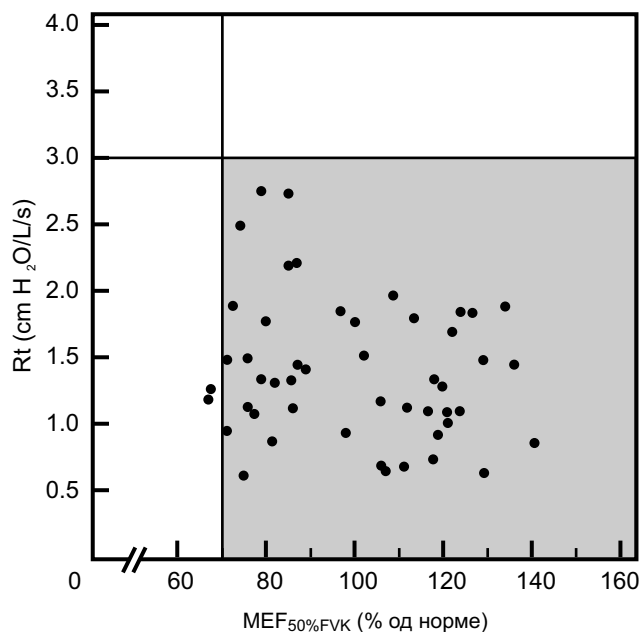
## РЕЗУЛТАТИ

Резултати испитивања су приказани графички као однос између две варијабле, од којих је једна директан показатељ опструкције дисајних путева (Rt, SRt) док је друга као индиректан показатељ опструкције дисајних путева добијена из односа протока и волумена (проток/волумен кривуља) форсираног експирограма (MEF<sub>25%FVK</sub>, MEF<sub>50%FVK</sub>) и форсираног спирограма (FVK, FEV<sub>1</sub>). Два низа података одређених обележја нанопени су на координатни систем. Сваки од парова је представљен једном тачком. Повлачећи линије на координатном систему које су значиле минималну граничну вредност за једну и другу варијаблу у особа с нормалном плућном функцијом добијена су четири квадрата. Осенчени ква-

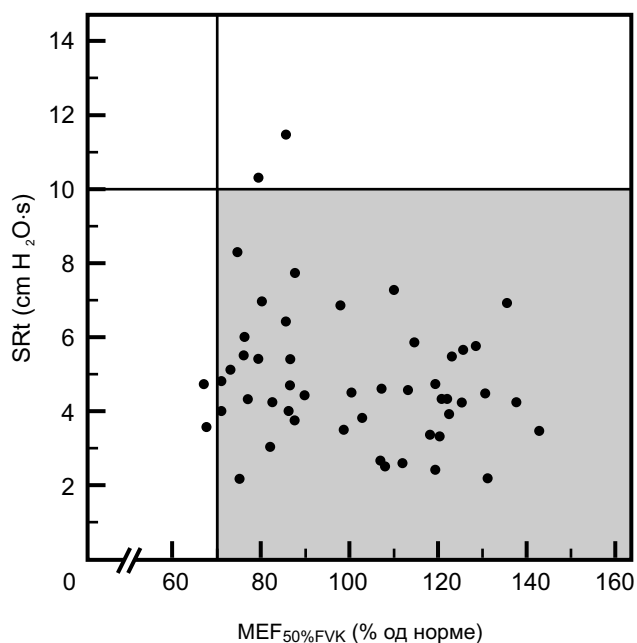
драт представља нормалан опсег кретања вредности за обе варијабле. Зависно од вредности мерења, пар варијабли представљен једном тачком је уцртаван у један од квадрата и тиме олакшано тумачење насталих промена у болесника (графикони 1 до 5).



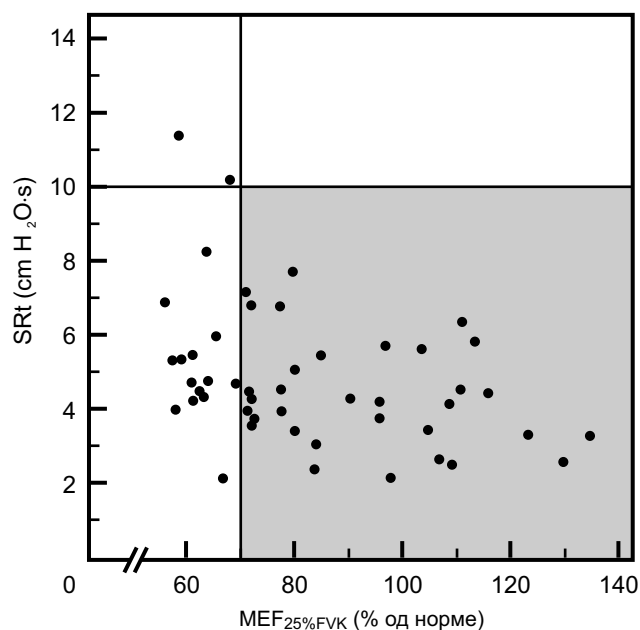
Графикон 1. - Однос између форсираног виталног капацитета (FVK) и форсираног експираторног волумена у првој секунди (FEV<sub>1</sub>) у асимптоматских пушача (●).



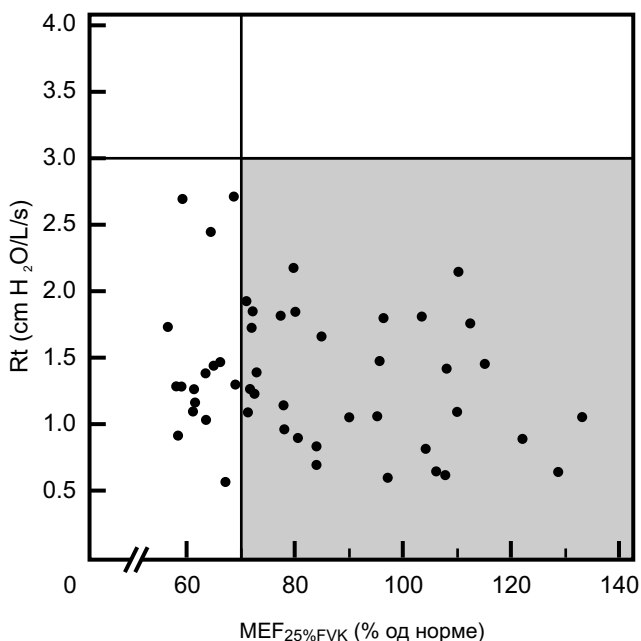
Графикон 2. - Однос између укупног отпора (Rt) протоку ваздуха у дисајним путевима (притисак/проток однос) и максималног експираторног протока при 50% од форсираног виталног капацитета (MEF<sub>50%FVK</sub>) у асимптоматских пушача (●).



**Графикон 3.** - Однос између специфичног отпора (SRt) протоку ваздуха у дисајним путевима и максималног експираторног протока при 50% од форсираног виталног капацитета (MEF<sub>50%FVK</sub>) у асимптоматских пушача (●).



**Графикон 5.** - Однос између специфичног отпора (SRt) протоку ваздуха у дисајним путевима и максималног експираторног протока при 25% од форсираног виталног капацитета (MEF<sub>25%FVK</sub>) у асимптоматских пушача (●).



**Графикон 4.** - Однос између укупног отпора (Rt) протоку ваздуха у дисајним путевима (притисак/проток однос) и максималног експираторног протока при 25% од форсираног виталног капацитета (MEF<sub>25%FVK</sub>) у асимптоматских пушача (●).

## ДИСКУСИЈА

Идеалан дијагностички тест за откривање почетних промена у току ХОБП још увек није пронађен. Стога се чине велики напори за усавршавање постојећих поступака и проналаска нових тестова који би испу-

њавали већину задатих критеријума: једноставност у раду, осетљивост, репродукбилност, неинвазивност и, наравно, ниска цена апарата и тестова.

Функционално испитивање респираторног система заузима значајно место у откривању поремећаја локализованих у малим дисајним путевима односно болести малих дисајних путева (БМДП). На основу функционалних тестова респирације могуће је открити физиолошке аномалије дисања и у случајевима када се применом упитника за респираторне симптоме и клиничким прегледом не открива ништа што одудара од нормалног. Најбољи пример су асимптоматски корисници дувана (8).

По данашњим схватањима развоја хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), иницијалне промене почињу у малим дисајним путевима. И значајна опструкција у периферним дисајним путевима неће знатно мењати укупни бронхијални отпор, с обзиром да резистенција у малим дисајним путевима представља само мали део целокупне плућне резистенције, тј. свега 10-20% при великим плућним волуменима. Ово прозилази из анатомског односа величине тоталне површине попречног пресека периферних и централних дисајних путева. У оваквим случајевима рутински тестови вентилацијске функције плућа (FEV<sub>1</sub>, FVK, FEV<sub>1</sub> %FVK) не откривају патолошке поремећаје. Према томе, опструктивна болест може дуго постојати и развијати се пре него што постане уочљива, а тада је обично тешко излечива. Стога постоји потреба за једноставним тестовима који би били довољно специфични и сензитивни у откривању поремећаја функције малих дисајних путева.

Од тестова који се базирају на поступку форсираног експираторног виталног капацитета у рутинске сврхе највише се употребљава форсирани експираторни волумен у првој секунди ( $FEV_1$ ). Форсирани експираторни волумен у првој секунди је веома једноставан, врло репродукцибилан и даје доста добре податке, међутим, сматрамо да овај тест није довољно осетљив за откривање опструкција у малим дисајним путевима, тј. за откривање раних облика хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) у стадијуму развијене болести малих дисајних путева (БМДП) као и оцењивању штетног ефекта различитих чинилаца, поготову у млађих особа (9).

Спирометријски измерен  $FEV_1$  је просечан проток у првој секунди форсираног виталног капацитета, а при томе меримо на почетку такође и проток при великом плућном волумену. Управо зато је тај тест релативно неосетљив за откривање опструкција у малим дисајним путевима. У складу са овим тврђењем су и сопствена запажања (графикон 1). Од 50 испитаника, асимптоматских пушача, само код једног (2%) смо утврдили вредност оствареног  $FEV_1$  која би се могла протумачити као патолошка. Такође, одређивањем вредности оствареног форсираног виталног капацитета (FVK), у наших испитаника, нисмо утврдили смањење вредности форсираног виталног капацитета у односу на нормалне (предвиђене) вредности. Поред овог циљаног испитивања групације асимптоматских пушача у нашој пракси наишли смо и на болеснике с клиничким знацима опструктивног хроничног бронхитиса, као што су кашаљ, експекторација и диспнеја, у којих су  $FEV_1$  и тотална резистенца у дисајним путевима ( $Rt_{tot}$ ) у границама нормале.

Респираторни отпор (резистенца,  $Rt$ ,  $Raw$ ) је сте величина којом је представљена сила која се супроставља протоку гасова у респираторном систему.

У болесника са хроничним ограничењем протока (ХОБП) целокупни нееластични отпор може бити 10 до 15 пута већи, углавном услед турбуленције, у односу на здраве особе и може износити више од 50 cm  $H_2O/L/s$  протока ваздуха. Мерење отпора дисајних путева и, његове изведене вредности, специфичног отпора ( $SRt$ ), највећим делом одражава проточне отпоре већих дисајних путева. Према су мали дисајни путеви (МДП) знатно бројнији и заузимају далеко више подручје дељења него велики дисајни путеви, укупни отпор у МДП на периферији плућа вероватно чини мање од 20% укупног отпора. Ова чињеница је важна пошто отежава дијагностику поремећаја МДП у њиховом раном стадијуму рутинским тестовима вентилације. То смо и ми потврдили нашим истраживањем (графикони 2-5). Наиме, код само два испитаника (4%) измерене вредности специфичног отпора ( $SRt$ ) нису биле у границама нормале ( $> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ ). Вредности укупне резистенције протоку ваздуха у дисајним путевима ( $Rt_{tot}$ ) су у свих испитаних асимптоматских пушача биле у границама нормале ( $< 3 \text{ cm H}_2\text{O/l/s}$ ). Ови резултати потврђују претпоставку да вредности тоталне резистенце као и вредности специфичне резистенце могу бити у границама нормале у случајевима почетних опструктивних

промена локализованих у малим дисајним путевима. Тако да треба бити веома обазрив и са великом резервом тумачити резултате добијене овим тестовима уколико постоји оправдана сумња да је код испитаника већ дошло до развоја опструктивних промена на нивоу малих дисајних путева, односно да се ради о болести малих дисајних путева (БМДП) што је за очекивати код вишегодишњих „асимптоматских пушача“ (10).

Одређивањем проток/волумен кривуље може се добити велики број вариабли (зависно од припадајућег софтверског пакета), од којих већина не показује реалну практичну вредност у свакодневном раду и уколико нам је циљ рано откривање промена локализованих у малим дисајним путевима (БМДП). У процени промена амплитуде на оси експираторног протока, корисно је волумен осовину поделити у три дела: 1.  $MEF$  до  $MEF_{75\%FVK}$  (ТПК 25%  $VK$ ); Овај део зависи од пацијентове кооперације без чега је било каква процена релативно непоуздана. Низак  $MEF$  и  $MEF_{75\%FVK}$  добијају се код екстраторакалне стенозе. У јакој плућној опструкцији,  $MEF$  је знатно виши него  $MEF_{50\%FVK}$ . Облик првог дела експираторне кривуље проток/волумен највећим делом зависи од силе пацијента. Процена о опструкцији на овом делу кривуље је лоша. 2. Средњи део експираторне кривуље протеже се од  $MEF_{75\%FVK}$  до  $MEF_{25\%FVK}$ ; Овај део само мало зависи од пацијентове кооперације и карактерише се измереном вредности  $MEF_{50\%FVK}$ . 3. Проточна кривуља испод нивоа базичног дисања (испод нивоа  $MEF_{25\%FVK}$ ) зависи у потпуности од пацијентове кооперације, све док он наставља издисати с малом снагом. Амплитуда протока у овом делу плућног волумена готово искључиво зависи од плућне ретракције (ERS).

Због тешкоћа за болесника да издише дужи од 10 секунди, превремени завршетак експиријума један је од разлога зашто је FVK увек мањи од инспирацијског виталног капацитета (IVK). Евалуација трећег дела експирацијске кривуље може се допунити поређењем FVK и IVK. FVK је нижи од IVK док форсирани резидуални волумен расте. Уколико је само трећи део кривуље проток/волумен промењен, мора се узети у обзир болест малих дисајних путева (БМДП).

Што се касније у експирацији мери проток, то у већој мери налази одражавају отпоре у веома малим дисајним путевима. Неке су студије показале поремећаје у налазима  $MEF_{25\%FVK}$  када су остали показатељи форсиране експирације, као  $FEV_1$  и  $MEF_{25-75\%FVK}$ , били нормални (11,12).

Ми смо, у нашем истраживању утврдили значајно смањење вредности измереног максималног експираторног протока при 25% од форсираног виталног капацитета ( $MEF_{25\%FVK}$ ) код 16 (32%) асимптоматских пушача (графикон 4 и 5).

Од 50 испитаника, асимптоматских пушача, код само два испитаника (4%) измерене вредности максималног експираторног протока при 50% од форсираног виталног капацитета ( $MEF_{50\%FVK}$ ) нису биле у границама нормалних вредности.

Такав функционални налаз: смањење  $MEF_{25\%FVK}$  уз нормалне вредности FVK,  $FEV_1$ ,  $Rt$ ,  $SRt$  и  $MEF_{50\%FVK}$  и

са позитивном анамнезом о вишегодишњем пушачким стажом уз слабо изражену симптоматологију, указује на постојање опструктивних поремећаја локализованих у периферним деловима бронхијалног стабла, тј. у малим дисајним путевима. Тако да, регистровање кривуље проток/волумен и њена анализа може бити тест осетљивији од спирометрије и телесне плетизмографије за откривање почетних опструктивних сметњи у малим дисајним путевима, односно болести малих дисајних путева (БМДП).

## ЗАКЉУЧАК

Захваљујући примени резултата истраживања проширују се дијагностичке могућности, али се рађају и нове дилеме. Није позната вредност и тачност нових скрининг поступака у раном откривању поремећаја функције малих дисајних путева и да ли одређени тест стварно пружа податке о постојању болести, чему је намењен.

Који је тај тест који би могао класификовати испитаника било као исправно негативан или исправно позитиван здрав или болестан у оквиру 1:1? Одговор на ова питања није једноставан, иако произилази из чињенице да је потребан читав низ процеса да би се остварила плућна функција, тј. адекватна измена гасова између алвеоларног ваздуха и крви. Стога нема једног јединог теста који би био довољан да да потпуну слику функционалне способности респираторног система; потребан је пакет тестова за испитивање опструктивних промена и поремећаја дистрибуције вентилације уз примену упитника. На важност овога указујемо и ми овим радом, где се јасно види, да и у особа с негативним налазом у односу на упитник могу бити присутне опструктивне промене које ће се испољавати у појединим тестовима плућне функције. Испитивач мора разумети ограничења у интерпретацији као и техничке детаље свих поступака које примењује.

Програм за рано откривање ХОБП а пре свега болести малих дисајних путева, треба да буде широко постављен и флексибилан и подржан не само од стручњака него и од шире друштвене заједнице.

Због неоспорног значаја ХОБП у нашој земљи, требало би интензивирати епидемиолошка испитивања уз претходан договор о питању дефиниције болести, садржаја скрининга за рано откривање болести малих дисајних путева, стандардизације тестова и нормалних вредности, планирања одређених мера као и границе унутар којих ће те мере бити примењене. Како у нас још није евалуирана вредност и делотворност скрининга и

других поступака у раном откривању опструктивних поремећаја, потребне су лонгитудиналне, follow-up-студије за каснију процену здравља и делатности планираних мера у превенцији тежих функционалних општења; FVK, FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau индекс, MEF<sub>50%FVK</sub> и пре свих MEF<sub>25%FVK</sub> уз примену упитника за респираторне симптоме могу дати употребљиве информације о распрострањености ХОБП, присуству промена у реверзибилном стадијуму и штетном ефекту пушења и других штетних нокси.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest.* 1956; 35:327-335.
2. McLean KH. The pathogenesis of pulmonary emphysema, *Am J Med.* 1958; 25:62-74.
3. Weibel ER. Morphometry of the human lung. Springer Verlag. Berlin, 1963.
4. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by retrograde catheter. *J Appl Physiol.* 1967; 22:395-401.
5. Anthonisen NR, Bass H, Oriol A, Place REG, Bates DV. Regional lung function in patients with chronic bronchitis. *Clin Sci.* 1968; 35:495-511.
6. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343:269-280.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006. Available at: <http://www.goldcopd.com>. Accessed March 15, 2007.
8. Đokić TD, Mirić M, Mitić NR, Popović Lj, Sumrak D, Gašić J. Bronchial hypersensitivity in smoking and non-smoking wood workers: site and nature of airway obstruction. *European Respiratory Journal.* 2007; 30:337s.
9. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Hutcheon G et al. FEV1/FVC and FEV1 for the assessment of chronic airflow obstruction in prevalence studies: Do prediction equations need revision? *Respiratory Medicine*, In press, Available online 26 July 2008.
10. Đokić TD, Haxhiu MA, Spahiu I, Vuletić D. Моћ откривања поремећаја неравнотежне вентилације мерењем волумена затварања помоћу бодиплетизмографије. *Bolest malih disajnih puteva. Akademija nauka i umetnosti Kosova.* 1976; pp.157-166.
11. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23:932-946.
12. Prashant G, Joseph K. Pathophysiology. In: MacNee W, ZuWallack RL, Keenan J. *Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2nd ed. USA: Professional Communications, Inc; 2007: 31-50.