

*Originalni članci/
Original articles*

PROUČAVANJE ENDOBRONHIJALNOG
PROTOKA, PRITISKA I VOLUMENA U
DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI HRONIČNE
OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

EVALUATION OF ENDOBRONCHIAL FLOW,
PRESSURE AND VOLUME IN THE
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE
CHRONIC AIRWAY OBSTRUCTION

Correspondence to:

Tomislav Djokić, M.D., D.V.M.,
Ph.D. Professor Emeritus, AMS-SMS,
Institutes of Clinical Physiology and
Biomedical investigation, Faculty of
Medicine, University of Pristina, 34000
Kosovska Mitrovica, SAP Kosovo,
R. Serbia.
Mob.tel. 064-283-06-38
011-359-47-25
E-mail: djokictomislav@hotmail.com

Dragana T. Sumrak¹, Vladimir Jakovljević²,
Tomislav D. Djokić³

¹ Institut za fizikalnu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini - Kosovska Mitrovica,

² Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu,

³ Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini - Kosovska Mitrovica

Ključne reči

Hronična opstruktivna bolest pluća,
Biomehanika disanja,
Bolest malih disajnih puteva,
Diferencijalna dijagnoza.

Key words

Chronic obstructive pulmonary disease,
Biomechanics of breathing,
Small airway disease,
Differential diagnosis.

Sažetak

Bolesnici s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća u kojih je postavljena dijagnoza hroničnog opstruktivnog bronhitisa, bronhijalne astme ili emfizema pluća pokazuju široku listu kliničkih manifestacija. Sindrom hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) često uzrokuje difuzno suženje vazdušnih puteva, prouzrokujući povećani otpor strujanju vazduha kroz sistem bronha i bronhiola, kašalj sa ili bez iskašljavanja i otežano disanje sa sviranjem u grudima. Stoga pravovremeno postavljanje dijagnoze bolesti pruža veću mogućnost organizovanije zaštite zdravih osoba kao i postavljanje adekvatne terapije bolesnika s hroničnim opstruktivnim sindromom plućne insuficijencije. Studija odredjivanja intrabronhijalnih faktora u opstrukciji gornjeg ili donjeg segmenta traheobronhijalnog stable izvedena je u 114 bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Evaluacija plućne funkcije je uključila klinički pregled bolesnika, elektrokardiogram, radiografiju pluća, pregled krvi i urina, kao i funkcionalno ispitivanje plućne funkcije. Diferencijalna dijagnoza bolesti unutar HOBP može biti utvrđena upotrebom indirektnih testova plućne funkcije (forsirani respiratorni protok u prvoj sekundi (FEV₁), maksimalni ekspiratorni protok pri 25 i 50% od forsiranog vitalnog kapaciteta (MEP 25% FVK; MEP 50% FVK), kao i upotrebom direktnih testova u merenju ukupne rezistencije protoku vazduha u disajnim putevima (Rt) i specifične rezistencije date u odnosu na intratorakalni gasni volumen (SRT= Rt x ITGV). Istaknuto je da jedan broj bolesnika s hroničnom opstrukcijom disajnih puteva ne može da se uvrsti u grupu bolesnika sa emfizemom pluća ili u grupu sa hroničnim opstruktivnim bronhitom premda pate od dispneje, kašlja i, ređe, obilnog iskašljavanja. Ovi bolesnici najverovatnija imaju promene u segmentu malih disajnih puteva bez znatne posledične opstrukcije disajnih puteva s valikim dijametrom i gubitka elastične retraktibilnosti plućnog parenhima. To prouzrokuje pad maksimalnog ekspiratornog protoka pri manjim plućnim volumenima, neravnomernu distribuciju ventilacije, dok je konduktansa disajnih puteva pri mirnom disanju normalna.

UVOD

Sindrom hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) veoma često uzrokuje difuzno suženje vazdušnih puteva, prouzrokujući povećani otpor strujanju vazduha kroz sistem bronha i bronhiola, kašalj sa ili bez iskašljavanja i otežano

disanje sa sviranjem u grudima. Povremeno ili češće javljanje otežanog disanja sa sviranjem u grudima je klinička manifestacija karakteristična za bronhijalnu astmu, dok se produktivan kašalj češće javlja u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitom (¹, ²). Veći broj osoba s opstruktivnim

oboljenjem disajnih puteva lakših oblika podvrgava se lečenju tek kada oboljenje dostigne težak oblik. Razlog tome treba tražiti u hroničnoj prirodi bolesti. Tegobe su u mnogim slučajevima minimalne i poboljšavaju se same po sebi, naročito u letnjim mesecima, mada nikada ne iščeznu potpuno. Bolesnik se onda miri s postojanjem malo kašlja, ispljuvka i teškoće u disanju. Obično pre nego se preduzmu ozbiljne mere, prođe dosta vremena i oni ulaze u ireverzibilnu fazu bolesti (3, 4). Ispitujući bolesnike uverili smo se da mnogi s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i ne pomišljaju da se posavetuju s lekarom, sve dok se ne razvije teže oštećenje respiratornog sistema i neprimetno pređe u ireverzibilni stadijum poremećaja plućne funkcije. Stoga proučavanje patogeneze bolesti, kao i primene „skrininga“ u ranom otkrivanju HOBP, pružaju veće mogućnosti organizovanja zaštite zdravih osoba kao i bolesnika s HOBP (5, 6). Međutim u ranoj fazi ovih bolesti opstruktivne promene nastaju pretežno u disajnim putevima manjim u promeru od 2 milimetra, a takav ventilacioni poremećaj vrlo često ostaje nezapažen i klinički i funkcionalno (7). Opstruktivne promene još tada mogu biti reverzibilne, pa za rano otkrivanje poremećaja funkcije malih disajnih puteva podjednako su zainteresovani kliničari i respiratorni fiziolozi tražeći najosetljivije i najspecifičnije testove u nastojanju da smanje porast respiratornih invalida (8).

Kod hroničnog opstruktivnog bronhitisa na početku bolesti dominantna je funkcijska abnormalnost u smislu otežanog ekspirijuma zbog povećanog otpora u malim disajnim putevima. To možemo kvantitativno da ocenimo na načine: a) da merimo sile koje su potrebne za održavanje vazdušnog prostora u funkciji pri mirnom disanju, a to dobijamo merenjem rezistencije protoku vazduha u disajnim putevima, koja izražava pritisak u santimetrima vodenog stuba potreban unutar disajnih puteva da održavaju protok vazduha od 1 l/sek., b) da merimo koliko se brzo pluća isprazne u toku maksimalne ekspiracije, a to postizemo spirometrijskim merenjem (MEVs, MEF 25-75% FVK) i merenjem protok/volumen krivulje (MEF25% FVK; MEF50% FVK, MEF75% FVK) (14, 15).

Iz gore navedenog proizilaze brojna pitanja na koje istraživač u ovoj naučnoj studiji nastoji da da odgovore a tiču se analize i ispitivanja faktora koji deluju u samim disajnim putevima, u sadejstvu i interakciji sa činiocima koji deluju van lumena bronhija u toku inspirijuma i ekspirijuma u bolesnika s hroničnim opstruktivnim sindromom plućne insuficijencije.

Stoga cilj rada u našem istraživanju se sastojao: a) da odredi snagu za ostvarenje odgovarajućeg V_{max} pri manjim plućnim volumenima kao i pri većim plućnim volumenima koji se ostvaruje blizu totalnog plućnog kapaciteta, b) da izmerimo silu koja je potrebna za održavanje vazdušnog protoka pri mirnom disanju što dobijamo merenjem rezistencije protoku vazduha u disajnim putevima, c) da upotrebom testova za ocenu plućne funkcije merimo koliko se brzo pluća isprazne u toku maksimalne forsirane ekspiracije (FEV₁), d) da pažljivom korelacijom merenih varijabli dobijenih kriva odnosa protok/volumen i protok/pritisak utvrdi mogući rani početak bolesti malih disajnih puteva, e) da razvije veću moć u ranom otkrivanju bolesti u traqueo-bron-

hijalnom stablu, i to u momentu kada su simptomi i kliničke manifestacije hronične opstruktivne bolesti pluća manje razvijeni i teško se dijagnostikuju, f) da razvije veću moć u otkrivanju, dijagnozi i diferenciranju bolesti traqueo-bronhijalnog stabla, i to u momentu kada su simptomi hronične opstruktivne bolesti pluća u većoj meri razvijeni i kada je teško reći o kojoj je hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća reč, g) da pažljivom korelacijom merenih varijabli dobijenih kriva odnosa protok/volumen i protok/pritisak utvrdi mesto lokalizacije procesa zapaljenja u traqueo bronhijalnom stablu, u centralnim - gornjim disajnim putevima ili u segmentu malih disajnih puteva promera manjeg od 2 mm, tzv. „nemim zonama“ pluća.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje plućne funkcije je izvedeno u 114 bolesnika u kojih je postavljena dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća, obuhvatio je ispitivanje MRC modifikovanim upitnikom za respiratorne simptome (7), klinički pregled, radiografsko ispitivanje pluća, elektrokardiografsko ispitivanje, kožne testove na inhalatorne alergene, laboratorijsko ispitivanje krvi i urina i funkcionalno ispitivanje respiratornog sistema. Od ispitanika je najpre uzeta detaljna anamneza po modifikovanom MRC upitniku za respiratorne simptome, koji svojim redosledom pitanja studiozno i bez izostavljanja pojedinih činjenica omogućuje tačnu informaciju šta preduzeti i na šta treba obratiti pažnju u ispitivanju. Posebna važnost upitnika je u tome što on daje veoma značajan podatak, koji se mora uzeti u obzir pri stvaranju dijagnoze, o tome da li osoba boluje od bronhijalne astme ili hroničnog opstruktivnog bronhitisa. Kriterijum za to dat je od svetske zdravstvene organizacije a obuhvaćen je u upitniku pitanjima 11 i 23. Pitanje 11 glasi: da li iskašljavate skoro svakog dana u toku tri meseca najmanje u dve poslednje godine? Ukoliko je odgovor pozitivan onda se može smatrati da osoba boluje od hroničnog bronhitisa. Pitanje 23 nam pomaže u diferencijalnoj dijagnozi unutar opstruktivnog sindroma plućne insuficijencije i služi da se utvrdi da li je reč o bolesniku s bronhijalnom astmom. Pitanje glasi: da li ste imali napade gušenja sa sviranjem u grudima? Ukoliko je odgovor pozitivan smatra se da bolesnik najverovatnije boluje od bronhijalne astme.

Lekarski pregled je pored anamneze izvršene prema napred navedenom upitniku obuhvatio detaljan pregled ispitane osobe. Lekarski pregled se sastojao od opšteg pregleda, perkusije, auskultacije, merenja krvnog pritiska, pulsa i dr. Nalazi su beleženi u upitniku po redosledu koji je naznačen pitanjima. Kod svih ispitanih osoba izvršeno je radiografsko snimanje i analiza radiograma. Svrha ovog ispitivanja je bila da se otkriju i isključe iz daljeg ispitivanja osobe sa oboljenjima disajnih puteva i parenhima pluća kao što su pneumonija, tuberkuloza, bronhiektazije i druga oboljenja, koja su praćena kašljem i iskašljavanjem. Takođe, bolesnici evidentirani sa fibroznim promenama u vidu difuzne fibroze pluća su isključeni iz daljeg ispitivanja. Elektrokardiografsko ispitivanje je izvršeno u svih ispitanih osoba. Svrha ovog ispitivanja sastojala se u utvrđivanju eventualnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom koji, ne retko, imaju simptome koji se sreću u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolesti

pluća. Kod svakog ispitanika izvršeno je određivanje krvne slike, sedimentacije, leukocitarne formule, kao i određivanje acidobaznog statusa.

U svih bolesnika u kojih je ispitana plućna funkcija, u skladu sa postavljenim ciljevima ispitivanja, izvršeno je određivanje sledećih varijabli plućne funkcije:

Metodom spirometrije određeni su: disajni volumen (DV), inspirijumski rezervni volumen (IRV), ekspirijumski rezervni volumen (ERV), inspirijumski kapacitet (IK), vitalni kapacitet (VK), forsirani vitalni kapacitet (FVK), forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁), Tiffeneau indeks (FEV₁/VKx100), reziduumski volumen (RV), funkcijski reziduumski kapacitet (FRK), totalni plućni kapacitet (TPK).

Metodom unakrsnog merenja protoka i volumena dobijena je protok-volumen krivulja, i iz nje izračunate variable: maksimalni ekspirijumski protok (MEP), forsirani ekspirijumski protok pri 75% FVK (MEF_{75%FVK}), forsirani ekspirijumski protok pri 50% FVK (MEF_{50%FVK}), forsirani ekspirijumski protok pri 25% FVK (MEF_{25%FVK}).

Metodom telesne pletizmografije određivan je: ukupni otpor protoku vazduha u traheobronhijalnom sistemu pluća (Rt tot.), intratorakalni gasni volumen (ITGV), konduktansa disajnih puteva (Gaw), specifičan otpor protoku vazduha u disajnim putevima (SRT) u odnosu na intratorakalni gasni volumen (Rt x ITGV), specifična konduktansa disajnih puteva u odnosu na volumen (SGaw) U našem istraživanju, spirometrijska merenja i test forsiranog ekspirijuma rađeni su spirometrom proizvođača „Jaeger“, Würzburg sa integrisanim računarskim sistemom. Ispitivana osoba je disala na usta (sa zatvorenim nosom) preko usnika kroz pneumotahografsku cev spirometra. Nakon nekoliko laganih disajnih ciklusa osoba je zamoljena da lagano inspirira do maksimuma (do nivoa TPK) a zatim i da lagano ekspirira do maksimuma (do nivoa RV). Na spirometrijskom zapisu su očitavane vrednosti za: disajni volumen (DV), inspirijumski rezervni volumen (IRV), ekspirijumski rezervni volumen (ERV), inspirijumski kapacitet (IK) i vitalni kapacitet (VK). Ostvarene vrednosti varijabli su direktno očitavane kao realizovane vrednosti, predviđene normalne vrednosti (očekivane-tabelarne) kao i u vidu % u odnosu na normalne vrednosti za ispitivanu osobu (% od očekivanih vrednosti). Forsirani ekspirijum je izvođen tako što je osoba u sedećem stavu lagano inspirirala počev od nivoa funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRK) do nivoa totalnog plućnog kapaciteta (TPK) a zatim forsirano i potpuno ekspirirala do nivoa rezidualnog volumena (RV). Kod svakog ispitanika je izvođeno nekoliko merenja (najmanje tri) odnosno sve dok nisu dobijene najmanje dve reproducibilne krive. Između njih je izabrana ona kriva sa najvećim izmerenim vrednostima. Na spirometrijskom zapisu (spirogramu) su direktno očitavane vrednosti za FVK i FEV₁ izražene u realizovanim vrednostima (u litrima) kao i u vidu % norme za ispitivanu osobu. Takođe su očitavane vrednosti Tiffeneau indeksa (FEV₁/VKx100) izražene u %. Referentne (tablične) vred-

nosti za ispitivanu osobu su određene od strane Evropske komisije za uglj i čelik ⁽⁹⁾.

U prethodnim analizama utvrdili smo postojanje određenih značajnih promena u biomehanici disanja bolesnika s hroničnim opstruktivnim sindromom plućne insuficijencije. Stoga smo pristupili temeljnoj analizi međusobne povezanosti između dve variable od kojih je jedna bila direktan pokazatelj opstrukcije disajnih puteva (Rt, SRT) dok je druga kao indirektan pokazatelj opstrukcije u disajnim putevima iz protok-volumen krivulje forsiranog ekspirijograma (MEF 25%FVK, MEF50%FVK) i forsiranog spirograma (FVK, FEV₁, 100 x FEV₁/FVK). Dva niza podataka određenih obeležja nanošeni su na koordinatni sistem. Svaki od parova je predstavljen jednom tačkom. Pošto su tačke u koordinatnom sistemu pokazivale grupisanost oko jednog pravca, izračunavana je korelacija između dve variable i njena značajnost. Povlačeći linije na koordinatnom sistemu koje su značile minimalnu graničnu vrednost za jednu i drugi varijablu u osoba s normalnom plućnom funkcijom, dobijena su četiri kvadrata označena brojevima: 1, 2, 3 i 4. Zavisno od vrednosti merenja, par varijabli predstavljen jednom tačkom je ucrtavan u jedan od kvadrata i time olakšano tumačenje nastalih promena u bolesnika (Grafikoni 1 - 4)

REZULTATI I DISKUSIJA

Rezultati ispitivanja i analiza direktnih i indirektnih varijabli merenja opstrukcije disajnih puteva u bolesnika s hroničnim opstruktivnim sindromom plućne insuficijencije predstavljani su tabelarno i grafički za merenu varijablu plućne funkcije.

Variable, indirektni pokazatelji otpora protoku vazduha u disajnim putevima, FVK, FEV₁, FEV₁x100/FVK, MEF25%FVK (lit/sek), MEF50%FVK (lit/sek), i MEF (lit/sek) predstavljeni su pojedinačno srednjom vrednošću (X), standardnom devijacijom (SD), standardnom greškom (SE), varijansom kao i procentom realizovane vrednosti od očekivane tabelarne vrednosti (Tabela 1).

Tabela 1. Prikaz varijabli indirektnih pokazatelja opstrukcije u disajnim putevima prikazane kao srednje vrednosti (X) standardna devijacija (SD), standardna greška (SE), varijansa i % od norme forsiranog vitalnog kapaciteta (FVK), forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁), indeksa FEV₁x100/FVK, maksimalnog ekspiratornog protoka pri 25 i 50% od forsiranog vitalnog kapaciteta (MEF25%FVK, MEF50%FVK) i maksimalnog ekspiratornog protoka (MEF) u bolesnika s hroničnim opstruktivnom bolešću pluća.

| Variabla | X± 1SD | SE | Varijansa | % od norme |
|-----------------------------|--------------|--------|-----------|------------|
| FVK (lit) | 3,09±0,9042 | 0,0878 | 0,8175 | 66,3538 |
| FEV ₁ (lit) | 1,93±0,6300 | 0,0619 | 0,3969 | 54,2340 |
| FEV ₁ x100 / FVK | 61,97±9,6469 | 0,9370 | 93,0632 | 80,7613 |
| MEF25% FVK (lit/sek) | 0,52±0,3456 | 0,0335 | 0,1194 | 19,3358 |
| MEF50% FVK (lit/sek) | 1,27±0,6877 | 0,0668 | 0,4730 | 23,1792 |
| MEF (lit/sek) | 3,51±1,4331 | 0,1392 | 2,0537 | 40,5368 |

Metodom telesne pletizmografije mereni su u bolesnika odnosi i interakcije između pritiska i volumena vazduha u disajnim putevima pri mirnom disanju i iz nje izračunavane vrednosti ukupnog otpora protoku vazduha u traheobronhi-

jalnom sistemu pluća (Rt tot.), intratorakalni gasni volumen (ITGV), specifični otpor protoku vazduha u disajnim putevima (SRt) u odnosu na intratorakalni gasni volumen ($SRt = Rt \times ITGV$) i predstavljeni su slično gore navedenim metodama pojedinačno srednjom vrednošću (X), standardnom devijacijom (SD), standardnom greškom (SE), varijansom kao i procentom realizovane vrednosti od očekivane tabelarne vrednosti (Tabela 2).

Tabela 2. Prikaz varijabli direktnih pokazatelja opstrukcije u disajnim putevima prikazane kao srednje vrednosti (X) standardna devijacija (SD), standardna greška (SE), variansa i % od norme otpora protoku vazduha u disajnim putevima (Rt) i specifične rezistencije u odnosu na intratorakalni gasni volumen (SRt) ($Rt \times ITGV$) u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

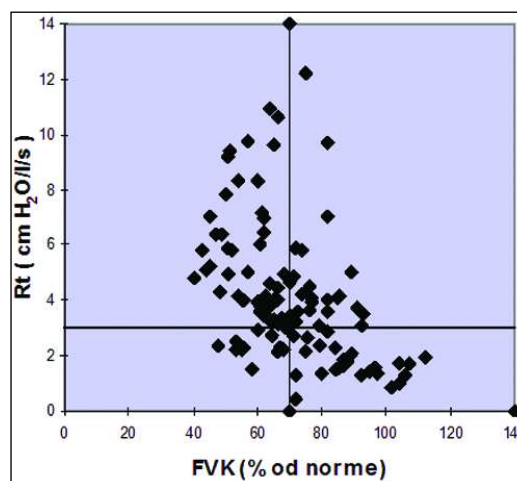
| Variabla | X± 1SD | SE | Variansa | % od norme |
|-------------------------------|---------------|--------|----------|------------|
| Rt (cm H ₂ O/L/s) | 5,850±3.4839 | 0,3384 | 12,1377 | 51,2846 |
| ITGV (lit) | 4,87±1.2456 | 0,1209 | 1,5515 | 162,1991 |
| SRt (cm H ₂ O•sek) | 27,61±21.3781 | 2,0764 | 457,0236 | 36,2220 |

Nakon što smo utvrdili postojanje povišenog otpora strujanju vazduha u disajnim putevima, pristupili smo analizi da li je nastala promena u intratorakalnom volumenu vazduha u plućima ispitanih bolesnika. To je posebno značajno zato što promena volumena u plućima menja tumačenje merene ukupne rezistencije protoku vazduha u disajnim putevima. Rezultati merenja intratorakalnog gasnog volumena (ITGV) jasno ukazuju da postoji značajno povećanje ITGV u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitisom koje se kreće od 122.79% do 201.59% od očekivanih vrednosti (Tabela 2.). Izračunavanjem specifične rezistencije (SRt) u ovaj odnos protoka i pritiska je istovremeno uključen i intratorakalni gasni volumen. Polazeći od vrednosti SRt-a u zdravih osoba, aproksimativno smo došli do veličine o graničnoj vrednosti veličine SRt-a koja se može očekivati u zdravih osoba s normalnom plućnom funkcijom, tako da ukoliko se nađe osoba sa specifičnom rezistencom protoku vazduha u disajnim putevima iznad srednje vrednosti plus 2 SD, a to je vrednost iznad 9 cm H₂O•sek., treba je smatrati kao nosiocem povećanog otpora strujanju vazduha bez obzira na vrednosti Rt-a. Analiza bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitisom ukazuje na značajno povećanje SRt ($t = 9.958$; $p < 0.0001$; Tabela 1).

Iz napred postavljenog cilja istraživanja u ovoj studiji proizilaze brojna pitanja na koje istraživač u ovoj naučnoj studiji nastoji da da odgovore a tiču se analize faktora koji deluju u samim disajnim putevima, u sadejstvu i interakciji sa činiocima koji deluju van lumena bronhija u toku inspirijuma i ekspirijuma, u bolesnika s hroničnim opstruktivnim sindromom plućne insuficijencije. Najveća pažnja u našoj studiji je zadržana na brojne intrabronhijalne faktore koji učestvuju u etiopatogenezi opstruktivne bolesti pluća, s posebnim osvrtom na značaj pravovremenog postavljanja dijagnoze bolesti kako bi se bolesnik podvrgao pravovremenoj i adekvatnoj terapiji. Postavljanje pravovremene dijagnoze, a time i terapije, postaje značajno pitanje s obzirom da zbunjuje informacija da pored brojnih štampanih naučnih radova u najelitnijim časopisima, kao i brojnih

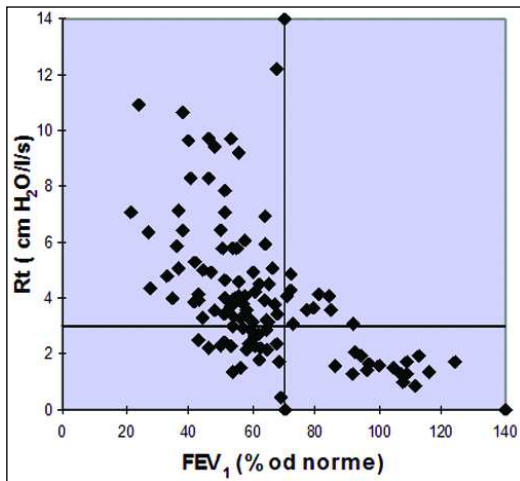
novih lekova u lečenju bolesnika sa HOBP, morbiditet i mortalitet u bolesnika s bronhijalnom astmom je u porastu.

Sa zadatkom podrobnije analize odnosa merenih direktnih i indirektnih varijabli-pokazatelja opstrukcije u disajnim putevima bolesnika s HOBP pristupili smo temeljnoj analizi međusobne povezanosti između dve varijable od kojih je jedna bila direktan pokazatelj opstrukcije disajnih puteva (Rt, SRt) dok je druga bila indirektni pokazatelj opstrukcije u disajnim putevima (MEF, MEF 25%FVK, MEP50%FVK, FVK, FEV1, 100 x FEV1/FVK). Dva niza podataka direktnih i indirektnih obeležja nanošeni su na koordinatni sistem. Svaki od parova je predstavljen jednom tačkom, i sobzirom da su tačke u koordinatnom sistemu pokazivale grupisanost oko jednog pravca, izračunavana je korelacija između dve varijable i njena značajnost. Povlačeći linije na koordinatnom sistemu koje su značile minimalnu graničnu vrednost za jednu i drugu varijablu, dobijena su četiri kvadrata označena brojevima: 1, 2, 3 i 4. Zavisno od vrednosti merenja, par varijabli predstavljen jednom tačkom je ucrtavan u jedan od kvadrata i time olakšano tumačenje nastalih promena u bolesnika (Grafikoni 1-4).



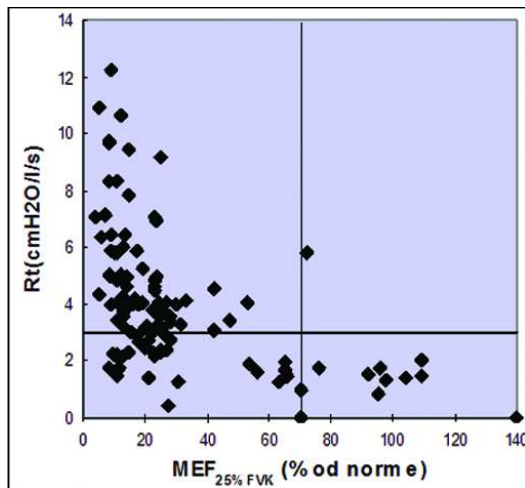
Grafikon 1. Odnos između ukupnog otpora protoku vazduha u disajnim putevima (Rt) i forsiranog ekspiratornog vitalnog kapaciteta u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Za vreme forsiranog ekspirijuma, alveolarni pritisak koji čine elastični povratni pritisak i pleuralni pritisak je veći u odnosu na pritisak spolja (atmosferski), što uzrokuje da ekspiratorni protok i pritisak idući od alveola prema ustima postepeno opada. Takvo stanje je prisutno ukoliko su disajni putevi otvoreni tako da nema otpora protoku strujanju vazduha. Pri padu pritiska u traheo-bronhijalnom stablu, sila kojom se vrši distenzija zidova disajnih puteva opada, što će imati za posledicu sužavanje. Na određenom delu disajnog stabla nastaje izjednačavanje pritiska, tj. pritisci u samom disajnom putu i van njega postaju jednaki, i tu tačku nazivamo „tačkom jednakih pritiska“. Pritisak iza mesta jednakih pritiska u disajnom putu postaje manji u odnosu na pritisak u samoj okolini disajnog puta, što komprimira i ograničava protok vazduha u tom delu vazdušnog puta.



Grafikon 2. Odnos između ukupnog otpora protoku vazduha u disajnim putevima (R_t) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

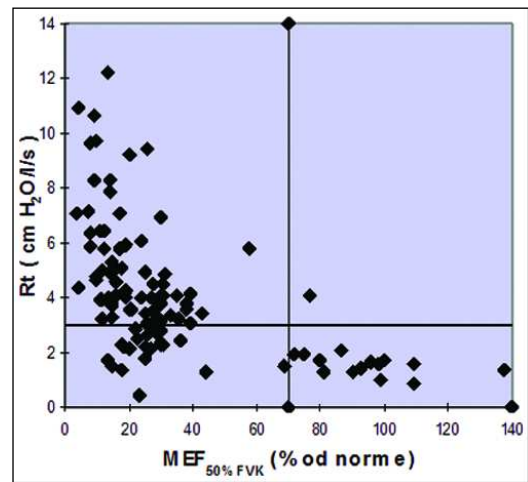
U zdravih osoba s normalnom funkcijom pluća, „tačka jednakih pritisaka“ se nalazi negde u gornjim disajnim putevima, a nastaje nakon ekspiracije oko 75% od vitalnog kapaciteta, ili više. U bolesnika s opstrukcijom u malim disajnim putevima i izraženom kolapsibilnošću, uslede popuštanja elastičnih svojstava parenhima pluća koji imaju udela u čuvanju raširenosti i stabilnosti zidova disajnih puteva pri ekspirijumu, pad pritiska u samom disajnom putu nastupa ranije, pre nego što veći deo vitalnog kapaciteta bude izbačen iz pluća, tj. pre nego 75% od vitalnog kapaciteta bude ekspirirano. Tačka jednakih pritisaka biće pomerena distalno, od regije centralnih, gornjih disajnih puteva koji imaju rigidniji zid čime se odupiru kolapsu, u region malih disajnih puteva s većom kolapsibilnošću zida što prouzrokuje kompresiju i ranije zatvaranje.



Grafikon 3. Odnos između ukupnog otpora protoku vazduha u disajnim putevima (R_t) i maksimalnog ekspiratornog protoka pri 25% od forsiranog vitalnog kapaciteta ($MEF_{25\%FVK}$) u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Brzina protoka vazduha i transferzalni dijаметar vazdušnih puteva determinišu otpor u bronhijalnom stablu. Protok vazduha na nivou osme generacije deljenja (dijametar bronha 2-3 mm) počinje naglo da opada zato što se ukupan presek disajnih puteva u tom regionu naglo povećava. Uspo-

ravanje protoka pri disanju se dalje povećava posebno na nivou 12 generacije deljenja bronha jer se dijametar bronha ne menja značajno dok se deljenje i dalje nastavlja. Prema tome, s razlogom oko 75% pada pritiska pri disanju se odvija u centralnim disajnim putevima promera 2-3 mm i više, a ostalih 25% pada pritiska se odvija na nivou perifernih disajnih puteva promera 2mm i manje. Navedeni razlozi, da se linearna brzina protoka u segmentu perifernih disajnih puteva smanjuje kao i manje učešće tog segmenta u padu pritiska pri disanju, uzrokuje da periferni segment disajnih puteva učestvuje sa svega 1/8 do 1/4 u ukupnoj rezistenci bronhijalnog stabla merenoj metodom telesne pletizmografije (10, 11). Povećanje rezistencije i deset puta u regiji perifernih disajnih puteva neće povećati celokupni otpor u disajnom stablu značajno.



Grafikon 4. Odnos između ukupnog otpora protoku vazduha u disajnim putevima (R_t) i maksimalnog ekspiratornog protoka pri 50% od forsiranog vitalnog kapaciteta ($MEF_{50\%FVK}$) u bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Dokazi o tome da hronični opstruktivni bronhitis može zahvatiti segment perifernih disajnih puteva postoje (12, 13). S razlogom se postavlja pitanje u kojoj meri određivanje ukupne rezistencije strujanju vazduha u disajnim putevima može biti od pomoći u dijagnosticiranju bolesti u perifernim disajnim putevima (7, 9, 11, 12, 14). Iz razloga da se jedna od komponenta otpora nalazi u centralnim putevima čiji unutrašnji dijametar meri iznad 2 mm i da merenjem otpora protoku vazduha metodom telesne pletizmografije ne možemo dobiti mnogo informacija o funkciji stotine hiljada perifernih disajnih puteva značajnih u distribuciji ventilacije, zainteresovani smo za detaljnijom ocenom forsiranog ekspirijuma u otkrivanju opstrukcija u perifernim disajnim putevima (Grafikoni 1-4). I straživanjem patofizioloških promena u malim disajnim putevima u bolesnika s HOBP jasno je da je posledica endobronhijalno izazvanih opstrukcija malih disajnih puteva povećan otpor vazdušnom strujanju u njima. Ukazali smo da povećani otpor u malim disajnim putevima ima relativno mali uticaj na ukupan totalni otpor u disajnim putevima, pošto se deljenjem jako povećava površina totalnog preseka bronhijalnog stabla na periferiji. Po nekim proračunima (15) dolazi približno 10-20% totalne rezistencije na otpor u malim disajnim putevima. Merenjem je utvrđeno da rezistenca centralnih disajnih puteva iznosi 1 cm

H₂O/l/sek., dok je otpor perifernih malih disajnih puteva samo 0.2 cm H₂O/l/sek., a totalna rezistenca je zbir oba i iznosi 1.2 cm H₂O/l/sek. Ako bi na prikazanom modelu zatvorili polovinu perifernih disajnih puteva totalna rezistenca u disajnim putevima povećala bi se samo 0.2 cm H₂O/l/sek., ili za oko 15% pod uslovom da se rezistenca centralnih disajnih puteva nije promenila.

Kod opstruktivnog hroničnog bronhitisa na početku bolesti dominantna je funkcijska abnormalnost u smislu otežanog ekspirijuma zbog povećanog otpora u malim disajnim putevima. To možemo kvantitativno da ocenimo na načine: da merimo sile koje su potrebne za održavanje vazdušnog prostora u funkciji pri mirnom disanju, a to dobijamo merenjem rezistencije protoku vazduha u disajnim putevima, koja izražava pritisak u cm H₂O potreban unutar disajnih puteva da održavaju protok vazduha od 1 l/sek., i da merimo koliko se brzo pluća isprazne u toku maksimalne ekspiracije, a to postizemo spirometrijskim merenjem (MEVs, MEF_{25-75%FVK}) i merenjem protok/volumen krivulje (MEF_{25% FVK}; MEF_{50% FVK}, MEF_{75% FVK}).

Od testova koji se baziraju na postupku forsiranog ekspiratornog vitalnog kapaciteta u rutinske svrhe najviše se upotrebljava MEVs i FEV₁. Mada ga nazivamo volumenom, pomoću njega merimo protok u litrima za sekund. Maksimalni ekspiratorni protok (V_{max}) zavisi od više faktora: od snage disajne muskulature, elastičnog retrakcionog pritiska pluća, površine totalnog preseka velikih bronhija i njihove kolapsibilnosti, kao i od otpora u malim disajnim putevima promera manjim od 2 mm. Na početku forsirane ekspiracije, tj. 100% do 75% vitalnog kapaciteta, brzina V_{max} zavisi uglavnom od snage disajne muskulature i u manjoj meri od prohodnosti velikih disajnih puteva. U drugoj polovini forsiranog ekspiratornog vitalnog kapaciteta (FVK), V_{max} zavisi u većoj meri od rezistencije u malim disajnim putevima. Ova se produžavanjem forsiranog ekspirijuma jako povećava, pošto se smanji volumen vazduha u plućima, a time i unutrašnji presek malih disajnih puteva. Spirometrijski izmeren maksimalni ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (MEVs) je prosečan protok u prvoj sekundi forsiranog vitalnog kapaciteta, a pri tome merimo na početku i protok pri velikom plućnom volumenu. Upravo zato je taj test relativno neosetljiv za otkrivanje opstrukcija u malim disajnim putevima. U skladu sa ovim tvrđenjem su i sopstvena iskustva i zapažanja u našoj laboratoriji za ocenu plućne funkcije (1, 7, 16). U našoj praksi naišli smo, naime, na bolesnike s kliničkim znacima opstruktivnog hroničnog bronhitisa, kao što su kašalj, ekspektoracija i dispneja, u kojih su bili MEVs, totalna rezistenca protoku u disajnim putevima još u granicama normale. Međutim, upotrebom drugih osetljivih testova mogli smo da utvrdimo fiziološka odstupanja. Neki od ovih testova već su poznati respiratornim patofiziolozima (6, 15, 17-19).

Sveobuhvatnom analizom odnosa protoka i volumena u toku forsiranog ekspirijuma od totalnog kapaciteta pluća u ispitanih osoba koji su se žalili na povremeno gušenje, kašalj i ekspektoraciju, nađeno je da variable koje nam ukazuju na prohodnost kao i stabilnost zidova disajnih puteva (MEF_{25%FVK}; MEF_{50%FVK}) su značajno promenjeni.

Realizovane vrednosti MEF_{25%FVK} i MEF_{50%FVK} izražene u procentima tabličnih očekivanih vrednosti ukazuju da su variable izračunate iz protok/volumen krivulje pri niskim plućnim volumenima znatno osetljiviji nego klasični pokazatelji opstrukcije (FEV₁, Rt) (Grafikoni 3, 4, kvadrat 3, 4). Koeficijent korelacije dobijen upoređenjem variabli direktnih (Rt) i indirektnih pokazatelja opstrukcije dobijeni iz protok/volumen krivulje (FEF_{25%FVK}; MEF_{50%FVK}) je visoko značajan (p<0.001).

Kod hroničnog opstruktivnog bronhitisa dolazi do opstrukcije malih disajnih puteva zbog zapaljenja, prekomerne sluzi i metaplazije peharastih ćelija unutar ovih disajnih puteva. Usled metaplazije disajni putevi postaju nestabilni i sklone su kolapsu (2, 17, 20). Već smo spomenuli da sve to može da dovede do potpune opstrukcije disajnih puteva, a ponekad i do obliteracije terminalnih bronhiola. Tada govorimo o endobronhijalno izazvanoj stenozu i opstrukciji malih disajnih puteva. Hiperplazija mukoznih žlezda u većim bronhijama s prekomernom produkcijom sluzi, koja je karakteristična za obični hronični bronhitis, može da dovede do fiziološki značajnih suženja disajnih puteva samo u predelu segmentalnih bronhija, gde je površina totalnog preseka bronhijalnog stabla najmanja.

Za plućni emfizem karakteristično je permanentno normalno povećanje jednog dela acinusa (respiratorni areal koja pripada jednoj terminalnoj bronhioli), koje prate destrukcije alveolarnih pregrada. Glavna posledica destrukcije je gubitak retrakcijske sposobnosti, odnosno elastičnog otpora ili pritiska pluća. Gubitak elastičnog pritiska u traheobronhijalnom stablu dovodi do povećanog otpora protoku vazduha u disajnim putevima. Elastična tenzija plućnog parenhima doprinosi da bronhije i bronhiole između disanja ostanu otvorene. Naročito to važi za ekspirijum, kada se bronhijalne grana suze i u normalnih zdravih osoba. Suženje bronhijalnih lumena i tako nastala opstrukcija disajnih puteva je uglavnom egzobronhijalno izazvana. Prema mišljenju nekih autora (5) i kod ovog tipa opstrukcije pojave se kasnije smetnje u mehanizmu čišćenja pluća, usled čega dolazi do zapaljenja, a time do dodatnog endobronhijalnog suženja disajnih puteva (8, 17, 21).

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših istraživanja i sveobuhvatne analize međusobnih odnosa pritiska, protoka i volumena u toku mirnog disanja kao i u toku forsiranog ekspirijuma do totalnog plućnog kapaciteta u bolesnika s HOBP došli smo do zaključka da:

a) u toku forsiranog ekspirijuma maksimum ekspiratornog protoka (V_{max}) pri manjim plućnim volumenima ostvaruje se relativno manjom snagom tj. relativno nižim potisnim pritiskom za razliku od V_{max} pri velikim plućnim volumenima što ukazuje na zaključak da je V_{max} koji se ostvaruje blizu totalnog plućnog kapaciteta veoma zavistan od primenjene ekspirijumske snage ispitnika,

b) da merenjem rezistencije protoku vazduha u disajnim putevima merimo silu koja je potrebna za održavanje vazdušnog prostora pri mirnom disanju,

c) da variable koje nam ukazuju na prohodnost kao i sta-

bilnost zidova disajnih puteva ($MEF_{25\%FVK}$; $MEF_{50\%FVK}$) su značajno promenjene. Realizovane vrednosti $MEF_{25\%FVK}$ i $MEF_{50\%FVK}$ izražene u procentima tabličnih očekivanih vrednosti ukazuju da su variable izračunate iz protok/volumen krivulje pri niskim plućnim volumenima znatno osetljiviji u objektivizaciji promena u tzv. „nemim zonama“ traheobronhijalnog stabla, u segmentu disajnih puteva promera manjeg od 2 mm,

d) da je kod hroničnog opstruktivnog bronhitisa na početku bolesti dominantna funkcionalna abnormalnost otežane ekspiracije zbog povećanog otpora protoku vazduha u malim disajnim putevima,

e) da je koeficijent korelacije dobijen upoređenjem varijabli direktnih i indirektnih pokazatelja opstrukcije (FEV_1 , $FEV_1 \times 100/FVK$, $MEF_{25\%FVK}$, $MEF_{50\%FVK}$) visoko značajan u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitisom,

f) da ispitivanja odnosa direktnih i indirektnih pokazatelja opstrukcije vazdušnih puteva ukazuju da opstruktivne promene mogu biti lokalizovane u disajnim putevima tzv. „neme zone“ čiji promer iznosi 2 mm i manje, kao i difuzno distribuiran duž čitavog traheobronhijalnog stabla kako u perifernim tako i u centralnim disajnim putevima,

g) da nalaz značajnog smanjenja $MEF_{25\%FVK}$ i $MEF_{50\%FVK}$ uporedo sa normalnim nalazom otpora protoku vazduha u disajnim putevima i specifičnom rezistencom ukazuje da su opstruktivne promene lokalizovane intrabronhijalno u samim disajnim putevima ili da su promene prouzrokovane destrukcijom elastičnih struktura pluća i padom distenzirajućih sila parenhima pluća.

Abstract

Patients with chronic airway obstruction, diagnosed as chronic bronchitis, bronchial asthma and emphysema show a wide range of clinical manifestations. Syndrome of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) often causes diffuse narrowing of the air passages, causing increased resistance to airflow through the system of bronchi and bronchioles, cough with or without phlegm and shortness of breath with wheezing. Therefore, the study and differential diagnosis of COPD provide greater opportunities organized to protect healthy people as well as the adequate treatment of patients with chronic airway obstruction syndrome. A possibility for determination of intrabronchial factors in the obstruction of upper or lower respiratory airways is presented. Evaluation of lung function included clinical examination, electrocardiogram, estimation of blood, urine and function of the lung were done on 114. patients with COPD. The differential diagnosis of a disease can be established with measurements of indirect tests (forced expiratory flow in first second (FEV_1), maximal expiratory flow at 25% and 50% of FVC ($MEF_{25\%FVC}$, $MEF_{50\%FVC}$) and direct tests by measurement of total airway resistance to flow (R_t) and specific resistance in relation to intrathoracic gas volume (SR_t) ($SR_t = R_t \times ITGV$). It is pointed out that a number of patients with chronic obstruction of airways cannot be included in the group of “emphysematous patients” or “bronchitic patients” though that have dyspnea, cough and rarely abundant expectoration. These patients, most probably, have changes in lower segment of respiratory tract without a marked sequential obstruction of upper airways and the loss of elastic retractility of the lung parenchyma. This is the cause of a decrease of the maximal expiratory flow at lower lung volumes, of uneven distribution of ventilation, while the conductance of airways at even breathing is normal. Finding that the significant decrease in $MEF_{25\%FVC}$ and $MEF_{50\%FVC}$ along with a normal total resistance to the flow of air through the airways and the specific resistance suggests that airway obstruction are caused by the destruction of the elastic structure of the lung and fall of distensible forces of parenchyma lung.

LITERATURA

1. Djokić TD: Promene mehanike disanja u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća s posebnim osvrtom na mehanizme kontrole bronhomotornog tonusa i ventilacije. Doktorska disertacija, San Francisco-Priština, 1980.
2. Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343:269-80.
3. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003; 58:659-64.
4. Casanova C, Cote C, de Torres JP: Inspiratory-to-total lung capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:591-7.
5. Elkington H, White P: Chronic obstructive pulmonary disease and primary care. *Br J Gen Pract.* 2002; 52:532-4.
6. Epidemiology and Statistics Unit. Trends in Chronic Bronchitis and Emphysema Morbidity and Mortality. NHLBI, March 2001.
7. Haxhiu MA: Simptomni kompleks "Emfizem-hronični bronhitis" u Kosovskom bazenu. Doktorska disertacija, Zagreb, 1972.
8. Fabbri LM, Romangoli M, Corbetta L: Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:418-24.
9. World Health Organization. WHO Strategy for Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. WHO/MNC/CRA, 2002.
10. DuBois AS, Botelho SY, Comroe JH: E new methods for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: Value in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest.* 1956; 35:327-35.
11. DuBois AS, Botelho SY, Bedell GN, Comroe JH: A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest.* 1956; 35:322-8.
12. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1968; 278:1355-60.
13. Jeffery PK: The pathology of COPD and exacerbations. *Eur Resp Rev.* 2002; 12(82): 2-4.
14. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23:932-46.
15. Pride NB, Milic-Emili J. Lung mechanics. In: Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI, editors. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* London: Arnold; 2003. p. 151-74.
16. Djokić TD, Haxhiu MA, Spahiu I, Vuletić D: Moć otkrivanja poremećaja neravnomerne ventilacije merenjem volumena zatvaranja pomoću bodipletizmografa. *Bolest malih disajnih puteva, Priština,* 1976. p. 157-60.
17. 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; 23:932-46.
18. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL: Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:167-73.
19. Pauwels RA, Buists AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Gold Scientific Committee: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1256-76.
20. Barnes PJ: Therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther.* 2003; 97:87-94.
21. MacNee W: Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2001; 429:195-207.