

Повезаност уживања дувана и преваленце ХОБП

Г. Арсић Комљеновић¹, Љ. Кулић², Ј. Арсић³

Relationship Among Enjoyment Tobacco and Prevalence HOBP

Gordana Arsić Komljenović, Ljiljana Kulić, Jelena Arsić

Сажетак: Од хроничне опструктивне болести плућа болује око 50 милиона људи у целом свету, а скоро три милиона оболелих умре у току једне године. Епидемиолошке студије и пато-морфолошка испитивања указују и истичу улогу пушења у настанку хроничних опструктивних болести плућа. Пушачи имају знатно чешиће респираторне симптоме, бронхо-плућна обољења и смањен вентилацијски капацитет него непушачи. Пушење дувана изазива иритацију дисајних путева и кашаљ, познат под називом „кашаљ пушача“¹.

У нашој студији испитане су 872 особе мушког пола, старосне структуре између 20 и 65 година. Особе су подвргнуте систематском прегледу и испитивању плућне функције. Сврстане су у две групе. Прву групу чинило је 429 испитаника, који су затражили лекарску помоћ, и код којих је дијагностикована опструктивна болест плућа (ХОБП), а другу групу чиниле су 443 здраве особе с нормалном плућном функцијом.

Највећи проценат оболелих од хроничне опструктивне болести плућа проузрокован је променом времена пушења и пражњења алвеола. Зато смо у овом раду били заинтересовани да извршимо мерења одређених варијабли, директних или индиректних показатеља, посебним упоређивањем оцимо осетљивости, валидност, нарочито у сегменту малих дисајних путева.

Резултати ове студије указују да је укупан отпор протоку ваздуха у дисајним путевима, мерен методом бодиплетизмографије, повећан

Summary: Of chronic obstructive pulmonary disease suffer about 50 million people worldwide, and nearly 3 million patients die within one year. Epidemiological studies and patho-morphological study suggests smoking and stress the role in the development of chronic obstructive pulmonary disease. Smokers are significantly more often respiratory symptoms, bronchial-pulmonary disease and reduced Ventilation capacity than non-smokers. Smoking tobacco causes respiratory irritation and coughing, known as „smokers cough“⁽¹⁾.

In study tested 872 persons of male sex, age structure between 20 and 65 people were subjected to examination and lung function test. Classified into two groups. The first group is made up of 429 subjects who sought medical help, on and in which the diagnosed obstructive pulmonary disease, and the second group were 443 healthy subjects with normal pulmonary function.

The biggest percentage of patients with chronic obstructive pulmonary disease, is caused by changing the time of filling and emptying alveoli. Therefore, in this paper we were interested to make measurements of certain variables, direct or indirect indicators assess specific comparisons of sensitivity, particularly in the area of validity of the small airways.

The results of this study indicate that the total resistance to air flow in the airways as measured by the method bodipletizmografy, increased in all groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease (compared to the control values in healthy individuals with normal lung function ($p < 0.001$)).

1 Dr sc. med. Гордана Арсић Комљеновић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд.

2 Dr sc. med. Љилјана Кулић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд.

3 Mг sc. med. Јелена Арсић, „Richter Gedeon“, представништво Београд.

код свих група болесника са хроничним опструктивним болестима плућа (у односу на контролне вредности код здравих особа с нормалном плућном функцијом ($p < 0.001$)).

Кључне речи: хронична опструктивна болест плућа, дуван, пушење.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tobacco, smoking.

Увод

Пушење се данас са сигурношћу сврстава у болести зависности. Уживање у дуванском диму је болест зависности која је распрострањена до размера пандемије. Фабрике дувана производњу чувају као строгу тајну, али се са сигурношћу зна да у састав цигарета улазе супстанце које побољшавају арому, укус, и повећавају степен зависности. Научно је потврђено да је никотин из цигарете једина супстанца која биохемијски у организму уживаоца дуванског дима изазива зависност везујући се у делу мозга за одговарајуће рецепторе. Као и свака болест зависности, временом је потребна све већа доза (већи број цигарета, цигара или других производа - прерађевина од дувана), како би се постигао ефекат задовољства.

Процењује се да годишње у свету умре четири милиона људи од болести које су повезане у свом настанку са фактором ризика уживања дувана и прерађевина од дувана. Од хроничне опструктивне болести плућа болује око 50 милиона људи у целом свету, а скоро три милиона оболелих умре у току једне године. Према подацима Светске здравствене организације, до 2020. године хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) могла би да постане четврти узрок смрти у свету. Од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), како се процењује, у Европи пати четири до шест одсто популације, наводе стручњаци, поводом 18. новембра - Светског дана борбе против те болести.

Стручњаци претпостављају да ће хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) 2020. године бити трећи узрочник смрти у свету и највећи узрочник инвалидитета - после исхемијске болести срца, депресије, саобраћајних несрећа и кардиоваскуларних обољења.

Према проценама стручњака, у Србији има око 300.000 оболелих од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП)¹.

Епидемиолошке студије и пато-морфолошка испитивања указују и истичу улогу пушења у настанку хроничних опструктивних болести плућа. Пушачи имају знатно чешће респираторне симптоме, кашаљ, бронхо-плућна обољења и смањен вентилацијски капацитет него непушачи¹.

Дим цигарете је комплекс који садржи око 4.000 различитих састојака, у гасовитом стању и у облику ситних партикула. Компоненте гасовитог дела су угљен-моноксид, угљендиоксид, амонијак, водоник-диоксид, водоникцијанид, сумпорова једињења, азотни оксид, укључујући азот-моноксид (NO). Други део, састављен од честица, садржи никотин, воду и катран²³. Удисање дима дувана који садржи велики број иритирајућих гасова доводи до повећања мукоидне секреције бронхијалне слузокоже и до инхибиције њене цилијарне активности, што узрокује задржавање секрета у дисајним путевима. Стагнација слузи олакшава појаву инфекција, а она изазива даљу иритацију слузокоже и појачава секрецију. Дим дувана повећава и осетљивост глатке бронхијалне мускулатуре на бронхоконстрикторне надражаје и проузрокује ослобађање бронхијалних констриктора. Дим дувана такође може проузроковати знатне промене и у алвеоларним макрофазима, а оне се састоје у повећању броја и величине лизозомних телаца. Један број токсичних састојака дувана, међу којима и азот-диоксид, потпомажу ослобађање хелијских протеаза проузрокујући деструктивне промене у плућима².

Главне компоненте патофизиолошких механизма у настанку хроничне опструктивне болести плућа код пушача су: спазам глатке мускулатуре дисајних путева, деструкција

плућних формација које одржавају тонус зи-дова дисајних путева; хиперсекреција бронхијалних жлезда и других секреторних елемената; као и успорена евакуација секрета. Полазећи од тога да пушење може да буде узрок настанка оштећења епитела, а да тиме проузрокује и разголићавање нервних заврше-така, који у тим условима реагују на надражај јачим ослобађањем „рецепторног“ акционог потенцијала и изазивају промене у ваздушним путевима, а с последичном сликом која се среће код болесника с хроничном опструктивном болешћу плућа, онда постаје врло значајно да се проучи утицај пушења и дима дувана на настајање комплекса симптома хроничних оп-структивних болести плућа¹.

Инфламација дисајних путева је значајна карактеристика (ХОПБ) хроничних опструктив-них болести плућа. Један од система који је укључен у инфламаторном одговору дисајних путева на дим цигарете јесу и сензорни нерви. Хемијска, механичка или електрична стимулација сензорних нерава проузрокују хиперемiju, екстравазацију плазме, повећање тонуса глатких мишића и хиперсекрецију у дисајним путевима, што је познато под име-ном „неурогена инфламација“².

Енглески аутори су одређивали никотин у урину непушача који су боравили на чистом ваздуху, код непушача који су удисали ваздух загађен дуванским димом и код пушача. Код првих су биле ниске концентрације никотина, код других 8 пута веће, а код пушача 115 пу-та веће него код непушача који су удисали чист ваздух³.

Истраживања указују да удисање дима ци-гарете код пушача дувана, у комбинацији са азбестним и силиконским честицама, много више повећава ризик од настанка хроничних опструктивних болести плућа, од настанка кар-цинома плућа, и оштећује здравље, него њихово појединачно дејство^{4, 5}.

Научници у Америци су код 12.980 непуша-ча испитивали везу између пола, година старо-сти, услова живота и хроничних опструктивних болести плућа. Резултати указују да је хронич-на опструктивна болест плућа учесталија код непушача из сиромашнијих друштвених слојева, код жена црнкиња, и у животној средини где

су оне изложене тешком физичком раду, у сре-дини где имају улогу пасивних пушача⁶.

Научници наводе да су мултиваријантном анализом код пацијената активних пушача с хроничном опструктивном болешћу плућа про-нашли повећану уринарну секрецију са деге-неративним продукцима колагена и еластина, али нису пронашли значајну повезаност⁷.

Група научника из Падове урадила је истраживање ефекта пушења дувана на респи-раторни систем, код групе пацијената са сим-птомима хроничног опструктивног бронхитиса (кашаљ и искашљавање), и том приликом из-вела је биопсију бронха. Група испитаника је подељена на три категорије: група активних пушача, група бивших пушача и група непу-шача. Групу бивших пушача чине особе које су престале да пуше пре десет година, али још увек имају симптоме хроничног бронхи-тиса. Бронхијална биопсија је коришћена као имунолошка метода за утврђивање присуства инфламаторних ћелија (макрофага). Активни пушачи и бивши пушачи имају знатно повећан број макрофага у односу на непушаче. Намеће се закључак да инфламаторни процес перзи-стира код бивших пушача дужи низ година и након престанка пушења⁸.

На једној епителној ћелији дисајног пута постоји отприлике 20 цилија, и свака од њих начини око 1.300 покрета за минут. Ова актив-ност ће проузроковати покретање „слузавог тепиха“ површине од око 70м² брзином од 15мм за минут. Уколико су цилије оштећене или парализоване инхалираним штетним гасо-вима и честицама које се налазе у диму ду-вана, механизам чишћења ће бити поремећен и немоћан у својој функцији. „Слузави тепих“, који покрива епителне ћелије, ствара се од субмукозних жлезда. Промене у самом мукусу узроковаће и неспособност цилија да мукус покрећу према зонама за искашљавање и гутање, чиме се ремети самочишћење штетних честица у диму дувана. Инхалација дима ду-вана проузрокује многе већ наведене поремећаје у дисајним путевима и алвеолама и тиме узрокује запаљење дисајних путева, стагнацију мукуса и у њему штетних супстанци, што узрокује појаву канцера и других хроничних обољења плућа¹.

Дим цигарета и хронична хипоксија утичу значајно на модулацију Т ћелијског одговора, што је значајно код групе обољења међу којима је и хронична опструктивна болест плућа¹².

Пушење је уобичајена навика у општој популацији, чак и у пацијената са бронхијалном астмом. Епителне ћелије бронха су прве изложене штетним агенсима животне средине, као што су дувански дим. Ове ћелије производе широк спектар медијатора који су укључени у процесе упале и адаптације имунолошког одговора респираторног система¹³.

Дим цигарете повезан је са високим морбидитетом и морталитетом, и утиче нарочито на респираторни тракт. Разни *in vitro* модели развијени су за проучавање утицаја дуванског дима на бронхијалне епителне ћелије. Резултати добијени из ових истраживања показују да постоји разлика у активацији моноцита, *chemoattractant* протеина (MCP)-1, интерлеукин (IL)-10, васкуларног ендотхелијалног фактора раста (VEGF)¹⁴.

Сматра се да је уживање дувана мајке за време трудноће главни фактор ризика, повезан са синдромом изненадне смрти новорођенчета (SIDS) и водећи узрок смрти деце испод једне године старости. Никотин је вероватно веза између мајке уживаоца дувана и SIDS. Истраживања *in vitro* показала су да пренатална изложеност никотину смањује централни *chemosensitivity*. Никотин утиче на респираторну мрежу кроз два основна процеса: (1) реорганизацију система неуротрансмитера, и (2) адаптацију неуронских кола. Ове промене чине дисање рањивијим и могу бити у вези са патогенезом, синдромом изненадне смрти новорођенчета SIDS¹⁵.

Амерички научници су доказали да пренатално дејство никотина има утицај на ацетилхолински систем и друге неуротрансмитерске системе који регулишу дисање, тако што може довести до синдрома изненадног престанка дисања новорођенчета¹⁶.

Епидемиолошке студије показују да изложеност дуванском диму у комбинацији са конзумирањем алкохола повећавају ризик и озбиљност оштећења јетре. Али још увек механизми оштећења хепатоцита до краја нису

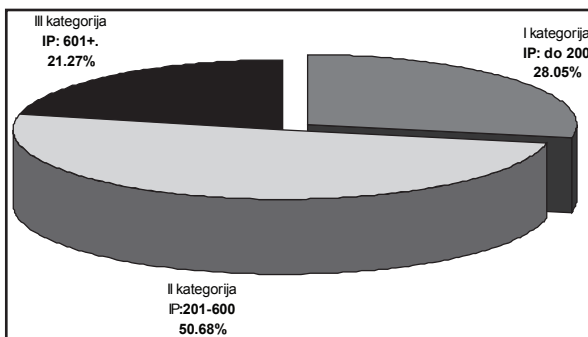
разоткривени¹⁷. Студије су показале да синергично дејство уживања у дуванском диму и алкохолу сигурно доводи до повећања оксидативног стреса и дисфункције у митохондријама, а самим тим и до значајног повећања атеропатогенезе¹⁸. Интересантни су извештаји који указују да пушење може бити корисно за пацијенте са инфламаторним болестима црева (ИБД), јер постоје већи број истраживања која су показала да нивои концентрације цитокина, посебно интерлеукина (IL) - LP, IL-2, IL-6 и IL-8 ј, имају патолошки улогу у ИБД. У болесника са УЦ значајно је смањен ниво IL-LP и IL-8, а и IL-8 цитокина смањен је ниво у болесника са CD-ом¹⁹. Многа истраживања су доказала да постоји тесна повезаност утицаја дуванског дима на промену концентрације проинфламаторних цитокина, на параметре оксидативног стреса, што наводи на закључак да изложеност дуванском диму доводи до инфламаторних процеса на нивоу ћелија малих дисајних путева (SAEC)²⁰. Миелоид и пласмацитоид дендритске ћелије (mDCs, PDC) од кључног су значаја за имуни систем, урођени и адаптивни имунитет. PDC су присутне у малим количинама у ткивима која су у контакту са спољним окружењем, углавном кожа, епител носа, плућа, желуца и црева. Они производе велике количине IFN- и одговорни су за индукцију антивирусних одговора. Пацијенти са хроничном опструктивном болешћу плућа осетљивији су на вирусне инфекције. Пушење је најважнији фактор ризика за настанак хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Амерички аутори наводе да њихови подаци показују да CSE (cigarette smoke extract) има и потенцијал да умањи продукцију INF и других проинфламаторних цитокина, док истовремено доводе до повећања IL-8 и погоршања патогенезе ХОБП²¹. Уживање у дуванском диму је фактор ризика повезан са настанком ХОБП, што је доказано, и више пута у овом раду наведено. Настанак хроничне опструктивне болести плућа везује се за имunosупресивне промене у дисајним путевима, што доводи до развоја бактеријске инфекције која је узрок настанка болести. Истраживање групе научника из Аустралије доказало је да механизам имunosупресије по-

везан са смањеном продукцијом проинфламаторног (LPS) липополисахарида²².

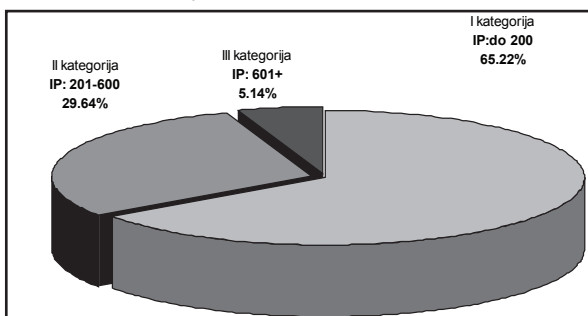
Испитивање

У студији су 872 испитиване особе према пушачком стажу сврстане у три групе: активни пушачи, бивши пушачи и непушачи. Испитане особе у групи активних пушача сврстане су у три категорије према индесу пушења (графикон 1 и 2). Индекс пушења је добијен тако што је дужина живота помножена са бројем попушених цигарета у току дана. Прву категорију испитаника чиниле су од особе код којих је израчунати индекс пушења имао вредност до 200. Другу категорију чинили су испитаници код којих је израчунати индекс пушења имао вредност 201 до 600, и трећу категорију чинили су испитаници код којих је израчунати индекс имао вредност 601 и више.

Графикон 1: Испитане особе у групи активних пушача су сврстане у три категорије према индесу пушења.



Графикон 2: Испитане особе у групи активних пушача су сврстане у три категорије према индесу пушења изражено у процентима.



Код болесника са хроничним опструктивним болестима плућа, обухваћених овим испитивањем, дијагноза поремећаја у плућима је постављена, поред осталог, и на основу одређених тестова функционалног испитивања респираторног система. Да би смо се објективно оријентисали о вредностима помених варијабили, особе са симптомима хроничне опструктивне болести плућа су разврстане у старосне групе: 30 до 39 година, 40 до 49 година, 50 до 59 година, и 60 и више година.

Резултати и дискусија

Опструктивне промене код испитаних особа са хроничном опструктивном болешћу плућа ограничавају максимални проток ваздуха при дисању, што је проузроковало редуцију форсираног витаног капацитета мереног у функцији времена (FVK). Форсирани експираторни волумен у првој секунди (FEV-1), изражен у процентима од табличних вредности норме, смањен је код свих испитаних група болесника различите старосне доби. То можемо тумачити неспособношћу особе с повећаним експираторним отпором да у форсираној експирацији од пуних плућа издува одређени проценат ваздуха из плућа за одређено време. Tiffeneau индекс ($100 \times FEV1 / FVK$) обично узимамо као индиректан индекс опструкције, без обзира што опструкција дисајних путева може редуцирати FVK и тиме Tiffeneau индекс учинити мање осетљивим индексом опструкције дисајних путева. Према томе, могуће је да Tiffeneau индекс буде у граници нормалних вредности, без обзира на присутност опструктивне болести плућа.

С друге стране, сама редуција експираторног протока при форсираном експиријуму у односу на време (FEV1) не говори о месту опструкције нити који чиниоци ограничавају проток ваздуха при дисању. Зато смо у овом раду били заинтересовани да извршимо мерења одређених варијабли, директних или индиректних показатеља, посебним упоређивањем оценом осетљивости, валидност, нарочито у сегменту малих дисајних путева.

У току истраживања рађени су спирометријски тестови са циљем да се оцени плућна функција. Бодиплетизмографска мерења нам омогућују да добијемо прецизну нумеричку вредност названу отпором струјању ваздуха кроз систем дисајних путева.

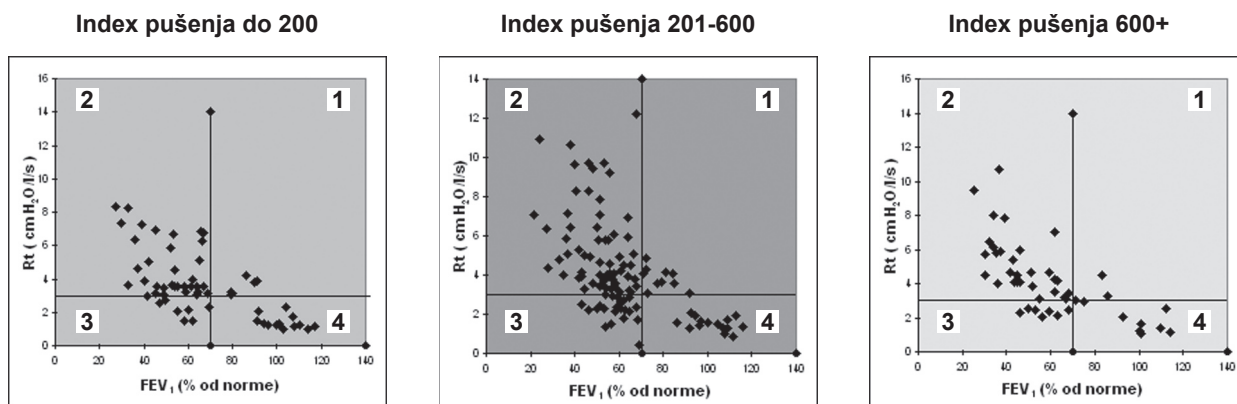
Резултати ове студије указују да је укупан отпор протоку ваздуха у дисајним путевима, мерен методом бодиплетизмографије, повећан код свих група болесника са хроничним опструктивним болестима плућа у односу на контролне вредности код здравих особа с нормалном плућном функцијом ($p < 0.001$). Зато што вентилација више хиљада малих цеви и цевчица према више милиона алвеола зависи, поред растељивости плућа, и од регионалног стања резистенце, па ће код тих особа доћи до неједнаке дистрибуције вентилације. Највећи проценат оболелих од хроничне опструктивне болести плућа проузрокован је променом времена пуњења и пражњења алвеола. За време инспиријума дистрибуција ваздуха је регулисана регионалним стањем резистенце и растељивости (временска константа). Поља ниског отпора протоку ваздуха у дисајним путевима и повећане комплијансе (растељивост) карактеришу се максималном праменом волумена гаса за прамену притиска. Делови плућа са високим отпором и са високом комплијансом неће у потпуности бити испуњени ваздухом, јер високи отпор ограничава брзину протока, а тиме је и волумен гаса дат алвеолама у расположивом времену мањи. Плућни делови са

високим отпором и са ниском комплијансом биће испуњени зависно од времена пуњења и од резистенције, а то значи да могу, али и не морају, у потпуности бити испуњени. Поља са ниском резистенцом и са ниском комплијансом добиће мањи волумен ваздуха при датој промени транспулмоналног притиска.

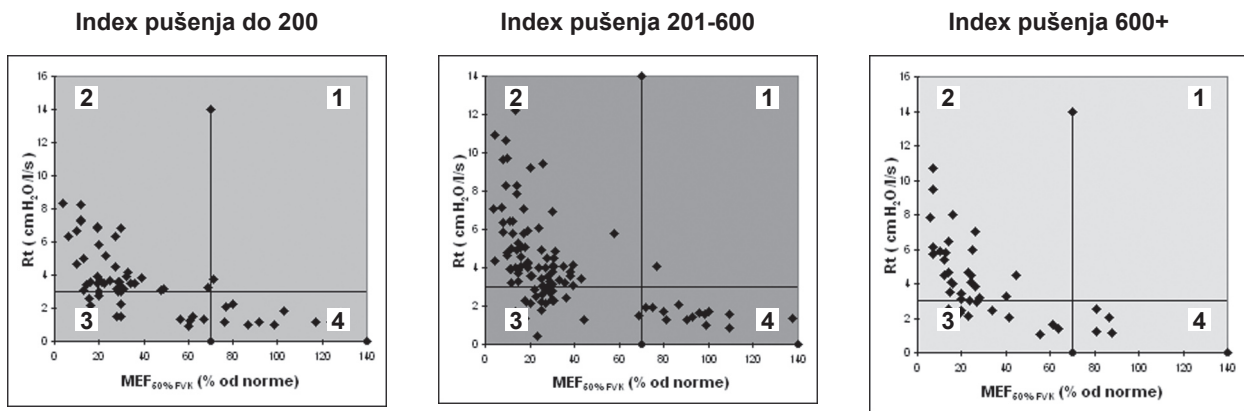
Међутим, опструкција може постојати једнако или у јачој мери у случају када отпор струјању ваздуха у дисајним путевима у току мирног дисања није повећан или је само лакше повећан. То нам показују и резултати наших истраживања и корелацијом између R_t и FEV₁ (графикон 3). Постоји одређени број болесника код којих R_t није промењен док су индиректни показатељи опструкције дисајних путева (FEV-1, Tiffeneau индекс) редуцирани у односу на табличне вредности норми. Такве промене су највероватније проузроковане колапсом дисајних путева, а посебно оних чији дијаметар износи 2мм и мање, и указује на оштећење еластичних својстава плућа – губитка дистензирајућих сила ваздушних путева.

Из разлога што се једна од компонената отпора налази у централним путевима, чији унутрашњи дијаметар износи изнад 2мм, и што мерењем отпора методом плетизмографије не можемо добити много информација о функцији више хиљада периферних дисајних путева значајних у дистрибуцији вентилације, у овом раду смо били заинтересовани за подробнију оцену форсираног експиријума у откривању опструкција у периферним дисајним путевима.

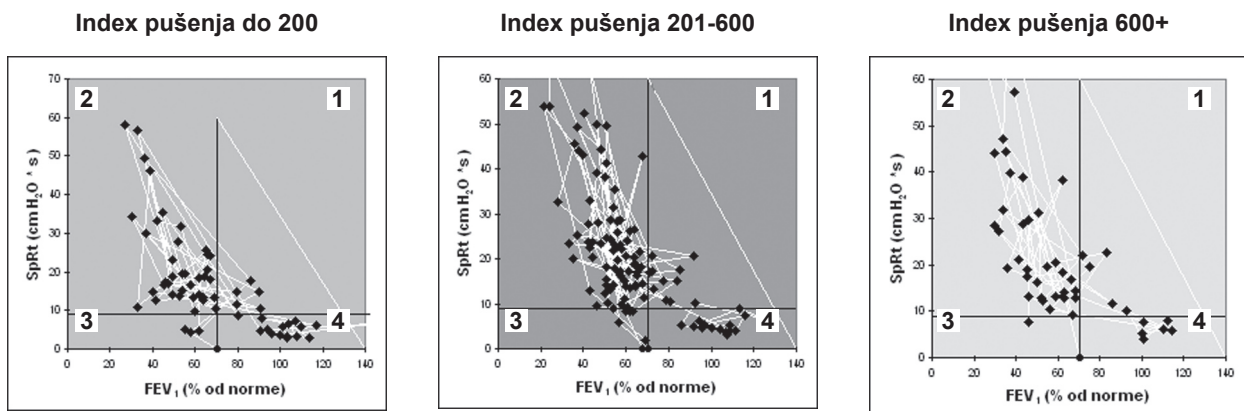
Графикон 3: Приказ односа између FEV₁ и R_t према индексу пушења (IP) у особа са хроничном опструктивном болешћу плућа



Графикон 4: Приказ односа између $MEF_{50\% FVK}$ и Rt према индекс-у пушења (IP) у особа са хроничном опструктивном болешћу плућа



Графикон 5: Приказ односа између FEV_1 и $SpRt$ према индекс-у пушења (IP) у особа са хроничном опструктивном болешћу плућа

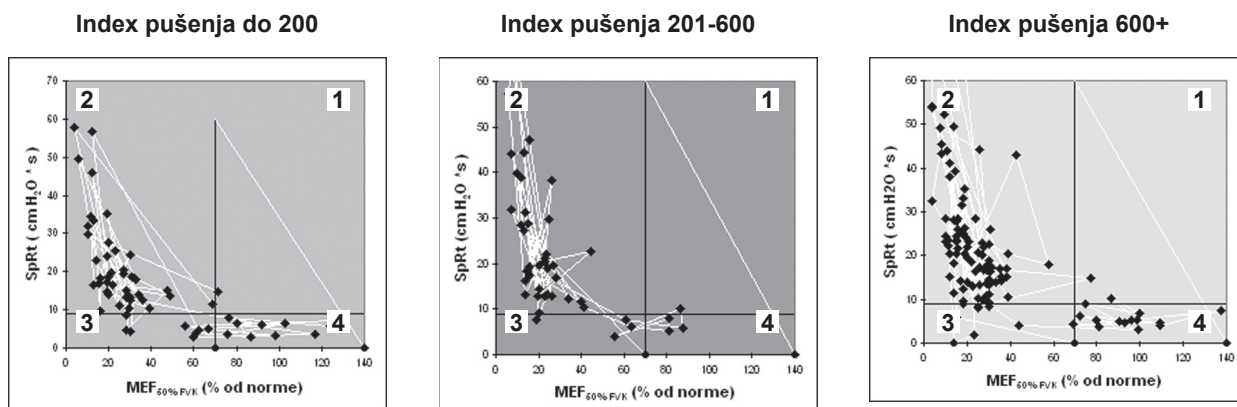


Анализом форсираног експирограма од то-талног плућног капацитета код испитаних особа које су се жалиле на појаву гушења, на кашаљ и на експекторацију, нађено је да су варијабле, које нам индиректно указују на проходност као и на стабилност зидова дисајних путева, знатно промењене. Реализоване вредности $MEF_{25\%}$, као и $MEF_{50\%}$, изражене у процентима од табличних вредности указују да су варијабле израчунате из кривуље проток-волумен при ниским плућним волуменима знатно осетљивије него класични показатељи опструкције. Коefицијент корелације добијен упоређивањем варијабли директних (Rt) и индиректних показатеља опструкције, добијени из кривуље проток-волумен ($MEF_{50\%}$), високо је значајан ($p < 0.001$) (графикон 4).

Међутим, постоји група здравих особа код којих је Rt у границама очекиваних вредности, док су $MEF_{25\%}$ и $MEF_{50\%}$ смањени и испод су доњих граница очекиваних табличних вредности. То нам указује на процес опструкције у такозваним „немим зонама“ у дисајним путевима промера мањег од 2мм. Ова појава могла би се објаснити и индивидуалном варијабилношћу теста $MEF_{25\%}$ и $MEF_{50\%}$ и великим расипањем у односу на средње вредности због осетљивости, што је у складу са ранијим нашим испитивањима.

Код испитаника са хроничним опструктивним болестима плућа, интраторакални гасни волумен, мерен бодиплетизмографом, значајно је повећан ($p < 0.001$) код свих испитаних група различите старосне доби. Ово је настало као

Графикон 6: Приказ односа између $MEF_{50\%} FVK$ и $SpRt$ према индекс-у пушења (IP) у особа са хроничном опструктивном болешћу плућа



резултат одговора на повећање резистенце у бронхијалном стаблу. Промене које настају као одговор на повећану резистенцу су бројне, а то су: јачина и место опструктивних промена, као и дужина времена у којем је болесник изложен дисању са повећаним отпором. Како плућни волумен директно утиче на димензију дисајних путева, то нам само одређивање отпора струјању ваздуха кроз дисајне путеве не може обезбедити потпунију процену о стању у дисајним путевима. С обзиром да се мерење Rt врши при функционалном резидуалном капацитету, логично је да се отпор израчуна у односу на функционални резидуални капацитет. Тако коригован отпор с волуменом ваздуха, који се налази у датом часу мерења резистенце, код наших болесника је знатно промењен у односу на само мерење резистенце дисајних путева. Испитивањем корелације између варијабли, добијених из форсираног експирограма (FEV_1 , $MEF_{25\%}$, $MEF_{50\%}$) и специфичне резистенце ($SpRt$), нађена је извесна подударност код свих испитаних група различите старосне доби у смислу постојања знатно јаче корелације него у односу између индиректних варијабли опструкције и резистенције (**графици 5 и 6**).

Резултати испитивања односа директних и индиректних показатеља опструкције дисајних путева указују да опструктивне промене могу бити локализоване у дисајним путевима промера 2mm и мање, као и дифузно дистрибуиране дуж читавог трахеобронхијалног стабла,

како у периферним, тако и у централним дисајним путевима. Налаз знатног смањења $MEF_{25\%}$ и $MEF_{50\%}$, упоредо са нормалним налазом Rt и $SpRt$, указује да су опструктивне промене локализоване у малим дисајним путевима или пак да су проузроковане деструкцијом еластичних структура плућа и падом дистензирајућих сила плућа. Широм света је ураћен велики број истраживања о улози пушења и дуванског дима у етиопатогенези опструктивних болести плућа. Сва ова истраживања потврђују значајну повезаност пушења као фактора високог ризика у настанку хроничне опструктивне болести плућа. У овом раду, анализом фактора, доказано је да је учесталост респираторних симптома код испитаника мушког пола најмања код непушача, а највећа код јаких пушача.

Закључак

Резултати испитивања ефекта дима дувана на патогенезу хроничне опструктивне болести плућа указују да је преваленца респираторних симптома ХОПБ најмања код непушача, а знатно већа код пушача, и да са повећањем броја попушених цигарета у току дана расте учесталост опструктивних промена у дисајним путевима испитаних особа.

Учесталост кашља и искашљавања знатно је већа у особа са већим пушачким индексом, него у непушача, а са порастом пушачког ин-

декса расте преваљенца хроничног продуктивног кашља. Испитивање директних (Rt и SpRt) индиректних (FEV-1, MEF 25%, MEF50%) варијабли плућне функције указује да опструктивне промене могу бити локализоване у дисајним путевима промера већег од 2мм, у периферним малим дисајним путевима промера мањим од 2mm, као и дифузно дуж читавог трахеобронхијалног стабла, како у централним тако и у периферним дисајним путевима.

Налази испитивања указују да повећање укупног отпора протоку ваздуха у дисајним путевима, или смањење максималног експираторног протока при мањим плућним волуменима (MEF 25%, MEF50%), у корелацији са пушачким индексом и да са повећањем пушачког индекса, настаје повећање отпора протока ваздуха и колапсбилност дисајних путева, посебно оних чији је промер мањи од 2mm.

Испитивање односа директних и индиректних показатеља опструкције ваздушних путева указује да је корелација између индиректних варијабли (MEF 25%, MEF50%), добијених из

проток-волумен кривуље, и специфичне резистенце, знатно изражена у свим категоријама према пушачком индексу него корелација између индиректних варијабли и отпора протоку ваздуха у дисајним путевима.

Налази значајног смањења (MEF 25%, MEF50%), упоредо са нормалним налазом отпора протоку ваздуха и специфичне резистенце, указује да су опструктивне промене у зависности од пушачког индекса локализоване у сегменту малих дисајних путева, што указује на значај проток-волумен кривуље у раном откривању опструктивних промена у такозваном „немим“ зонама плућа.

Методологија приказа резултата која је коришћена у овој студији, где су два низа података одређених варијабли плућне функције на ношени на координатни систем, на коме су повучене линије значиле минималну граничну вредност за једну и другу варијаблу плућне функције, добијене су површине квадрата, и зависно у ком квадрату се налази тачка односа, зависиће дијагноза и тежина опструктивних промена, што олакшава рад лекара практичара.

Литература

1. Арсић Комљеновић Г.: Утицај пушења цигарета и дима дувана на обављање летачког позива. [Специјалистички рад]. Војномедицинска академија, Београд, 1998.
2. Арсић Комљеновић Г.: Утицај позитивног Гз убрзања на неуроендокрини и имунски одговор. [Докторска дисертација]. Војномедицинска академија, Београд, 2007.
3. Ђокић Т.Д.: Cell-to Cell Interreaction in Airways. The Role of Neurogenic Inflammation. Acta Biologica et medicinae experimentalis Volume 18 NB 1-2 1993 P(13-25).
4. Dille JR, Linder MK: The effects of tobacco on aviation safety. Aviat. Space Env. Med 1981; 52(2): 112-5.
5. Sommese T, Patterson JC: Acute effects of cigarette smoking withdrawal: a review of the literature. Aviat Space Environ Med 1995; 66:164-7.
6. Browning WH: Deleterious effects of cigarette smoking and 100% oxygen on aircrew members in high performance aircraft. Aerospace Med. 1970, 41(1): 39-42.
7. Giannakoulas G, Katramados A, Melas N, Diamantopoulos I, Chimonas E: Acute effects of nicotine withdrawal syndrome in pilots during flight. Aviat Space Environ Med. 2003; 74 (3): 247-51.
8. Yoneda I, watanabe Y. Comparasion of altitude tolerance and hypoxia symptoms between nonsmokers and habitual smokers. Aviat Space Environ Med 1997; 68(9): 807-11.
9. Јовелић А., Рађен С., Хајдуковић З., Чањи Т.: Повезаност нивоа Ц-реактивног протеина и преклиничке каротидне артериосклерозе код војних пилота. Војносанитетски Преглед, 2009; 66(6): 465-71.
10. Јовелић С., Хајдуковић З., Јовелић А., Рађен С.: Пушење цигарета и дебљина интима и медије каротидних артерија код војних пилота. Војносанитетски Преглед 2005; 62(5): 365-370.
11. Mikko M, Wahlstrom J, Grunewald J, Magnus Skold C: Hypoxia but not cigarette smoke modulates VEGF secretion from human T cells. Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. PMID: 19742359 [PubMed - as supplied by publisher]
12. St-Laurent J, Boulet LP, Bissonnette E: Cigarette smoke differently alters normal and ovalbumin-sensitized bronchial epithelial cells from rat. Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec, QC, Canada. 2009 Aug; 46(6): 577-81.

13. St-Laurent J, Proulx LI, Boulet LP, Bissonnette E: Comparison of two in vitro models of cigarette smoke exposure. Université Laval, Québec City, Quebec, Canada. 2009 Nov; 21(13): 1148–53.
14. Campos M, Bravo E, Eugenin J: Respiratory dysfunctions induced by prenatal nicotine exposure. Universidad de Santiago, USACH, Santiago, Chile. 2009 Dec; 36(12): 1205–17.
15. Shao XM, Feldman JL: Central cholinergic regulation of respiration: nicotinic receptors. *Acta Pharmacol Sin*. 2009 Jun; 30(6): 761–70.
16. Bailey SM, Mantena SK, Millender-Swain T, Cakir Y, Jhala NC, Chhieng D, Pinkerton KE, Ballinger SW: Ethanol and tobacco smoke increase hepatic steatosis and hypoxia in the hypercholesterolemic apoE(-/-) mouse: implications for a „multihit“ hypothesis of fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2009 Apr 1;46(7):928–38.
17. Cakir Y, Yang Z, Knight CA, Pompilius M, Westbrook D, Bailey SM, Pinkerton KE, Ballinger SW: Effect of alcohol and tobacco smoke on mtDNA damage and atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2007 Nov 1; 43(9): 1279–88.
18. Bailey B, Gilliland, Wexner DS: The Influence of Cigarette Smoking on Cytokine Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Cleveland Clinic, Florida; Long Island Jewish Medical Center, New York, U.S.A.
19. Kode A, Yang SR, Rahman I: Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial. University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA 2006, 7:132 doi:10.1186/1465-9921-7-132
20. Mortaz E, Lazar Z, Koenderman L, Kraneveld DA, Nijkamp PF, Folkerts G: Cigarette smoke attenuates the production of cytokines by human plasmacytoid dendritic cells and enhances the release of IL-8 in response to TLR-9 stimulation. *Respiratory Research* 2009, 10:47 doi:10.1186/1465-9921-10-47.
21. Laan M, Bozinovski S, Anderson PG: Bronchial Epithelial Cells Activation of Activator Protein-1 in Cytokines by Suppressing the Production of Inflammatory Lipopolysaccharide - Induced Cigarette Smoke Inhibits Lung Disease. *The Journal of Immunology*, 2004; 173: 4164–4170.
22. Wei MX, Kim SH, Kumar KR, Heywood JG, Hunt EJ, McNeil HP, Thomas SP: Effects of cigarette smoke on degranulation and NO production by mast cells and epithelial cells. *Respiratory Research* 2005, 6:108 doi:10.1186/1465-9921-6-108