

Z warsztatów badawczych i doświadczeń klinicznych

Jerzy Mosiewicz

I Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Lublinie

PALENIE TYTONIU A ROZWÓJ WCZESNYCH FORM PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC

WSTĘP

Postęp, jaki dokonał się w krajach zachodnich w ograniczeniu epidemii chorób układu krążenia, a zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca, związany był niewątpliwie z ustaleniem czynników ryzyka tej choroby, a następnie wprowadzeniem skutecznych programów prewencji, zmierzających do ich ograniczenia. Niestety, sukcesów takich nie zanotowano w walce z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), chorobie, która stanowiła zawsze poważny problem kliniczny ze względu na jej duże i wciąż rosnące rozpowszechnienie, a także z powodu braku metod leczenia, radykalnie odwracających lub zatrzymujących jej przebieg w późnym okresie.

Znaczenie społeczne POChP podkreśla kilka faktów. Po pierwsze POChP zajmuje na listach przyczyn zgonów (w zależności od statystyk) czwarte – piąte miejsce, tuż po chorobach układu krążenia, nowotworach i udarach mózgu. Choroba ta dotyczy 8-15% mężczyzn i 3-5% kobiet po 30 roku życia (20), a raz powstała – nieodwołalnie postępuje i zazwyczaj niemożliwe jest odwrócenie tego niekorzystnego trendu. Liczne badania wskazują, że zazwyczaj przebieg POChP jest niepomyślny (2, 3, 7).

Wielką trudność sprawia fakt, że powstanie POChP jest powolne, podstępne, początkowo nie powoduje lub powoduje tylko niewielkie dolegliwości, często lekceważone przez chorego. W tym miejscu znajdować się powinna wczesna diagnostyka, umożliwiająca wychwycenie tych wczesnych postaci, potencjalnie możliwych do odwrócenia. Jest ona możliwa dzięki badaniom czynnościowym płuc, które umożliwiają obiektywizację stanu układu oddechowego u często pozornie bezobjawowych lub skąpoobjawowych pacjentów.

Palenie tytoniu jest niewątpliwie najważniejszym, choć nie jedynym czynnikiem sprawczym rozwoju przewlekłej obstrukcji przepływu. Około 90% wszystkich przypadków choroby wiąże się z nałogiem palenia tytoniu. Z drugiej strony choroba rozwija się jedynie u 15% palaczy. Celem pracy była próba wykazania wczesnych tytoniozależnych zmian możliwych do wykrycia nieinwazyjnymi metodami (pletyzmoografią kabinową całego ciała, badaniami przepływów powietrza wydechowego, a także inhalacyjną próbą prowokacyjną) wiodących do rozwoju przewlekłej obstrukcji przepływu, który może być wykazany obiektywnie w badaniach prospektywnych.

GRUPA BADANA I METODY

Grupa badana to 1456 pracujących pod ziemią górników kopalni węgla kamiennego w Bogdance. Ich charakterystykę przedstawia tabela 1.

TABELA
Charakterystyka badanej populacji.

	Średnia	Odchylenie standardowe	Min.	Max.
Wiek (lata)	27,1	5,6	18	55
Wzrost (cm)	173,9	6,2	153	198
Ciężar ciała (kg)	73,7	9,5	52	119
Ilość papierosów dziennie	11,2	8,6	0	60
Czas palenia (lata)	6,1	5,6	0	32
Wskaźnik p/l	6,6	5,7	0	44

Badanych podzielono na trzy grupy: niepalących, palaczy i byłych palaczy. Grupa niepalących liczyła 339 osób (23,3%), palaczy 1012 (69,5%), a grupa byłych palaczy 105 (7,2%).

Badanie składało się z: wywiadu, badania fizykalnego, badań czynnościowych płuc, wziewnego testu prowokacyjnego z użyciem metacholiny. W całej badanej populacji wykonywano badanie czynnościowe układu oddechowego przy pomocy bodypletyzmo grafu kabinowego stałoobjętościowego Bodyscreen II firmy Jaeger. Metodą pletyzmografii kabinowej całego ciała oznaczano całkowity opór dróg oddechowych (Raw), torakalną objętość gazu (ITGV). Pneumotachometrycznie oznaczano parametry nateżonego wydechu z analizą krzywej przepływ-objętość, określając nateżony przepływ wydechowy przy 75, 50 i 25% pojemności życiowej ($FEF_{75, 50}$ i $_{25}\%VC$) i szczytowy przepływ wydechowy (PEF). Objętość zalegającą (RV) obliczano przez odjęcie objętości wydechowej zapasowej (ERV) od torakalnej objętości gazu (ITGV). Spirometrycznie określano nateżoną pojemność wydechową pierwszosekundową (FEV_1) oraz wskaźnik Tiffeneau ($FEV_1\%FVC$). Całkowitą objętość płuc (TLC) obliczano przez sumowanie pojemności życiowej (VC) i objętości zalegającej.

Powyższe badania czynnościowe wykonywano przed i po teście wziewnej prowokacji z użyciem 0,2% metacholiny. Uzyskane wartości badań czynnościowych płuc wyrażano w wartościach bezwzględnych oraz jako odsetki wartości należnych (9, 11). Badania czynnościowe płuc powtarzano w okresie 6 miesięcy do 8 lat.

Metody analizy statystycznej obejmowały analizę wariancji oraz analizę przeżycia (survival analysis).

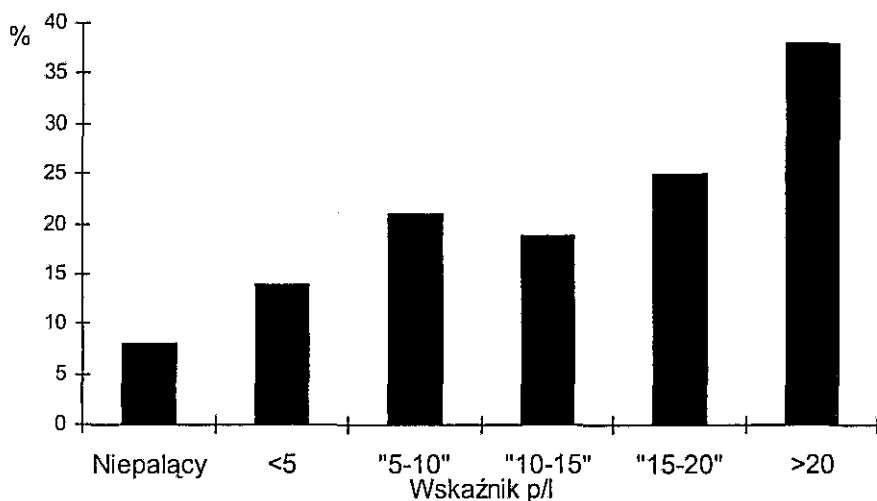
WYNIKI

Za kryterium istnienia zespołu drobnych oskrzeli (ZDO) przyjęto obniżony przepływ końcowowydechowy $<80\%$ wartości należnych przy prawidłowym oporze dróg oddechowych ($Raw < 0,3$ kPa/l/s), FEV_1 ($>80\%$ wartości należnych), FEF_{75} i $50\%VC$ ($>80\%$ wartości należnych). Liczebność grupy spełniającej te kryteria wynosiła 292, czyli 20% badanej populacji. Intensywność palenia wyrażano wskaźnikiem p/l oznaczającym ilość lat palenia 20 papierosów dziennie.

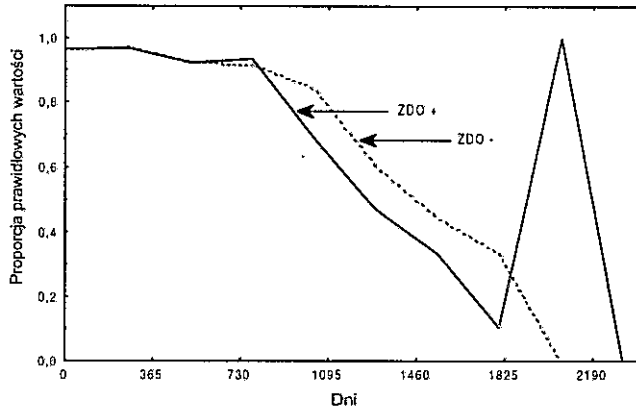
Analizując zależność częstości występowania ZDO od intensywności palenia stwierdzić można, że ZDO wśród niepalących występuje jedynie u $7,8\%$, u palących najmniej (do 5 p/l) wśród $13,5\%$. Wśród palących najintensywniej ZDO występuje aż u 38% badanych.

Jeśli za prawidłowe wartości FEV_1 przyjąć wielkość co najmniej 80% wartości należnych, to można obserwować zachowanie „przeżycie” prawidłowej FEV_1 w czasie w dwóch grupach: z ZDO i bez. Taka analiza wskazuje, że „posiadanie” ZDO nie wpływa na przeżycie „normalnej” FEV_1 .

Wszystkie badane podgrupy (palaczy, niepalących i byłych palaczy) nie różniły się istotnie między sobą pod względem Raw, TLC, FVC, FEV_1 , $FEV_1\%FVC$, RV,

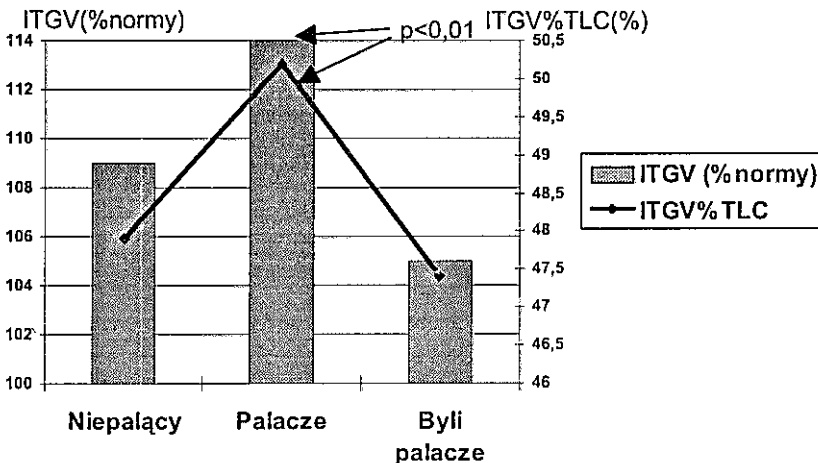


Wykres 1. Częstość występowania zespołu drobnych oskrzeli rośnie wraz z intensywnością palenia.



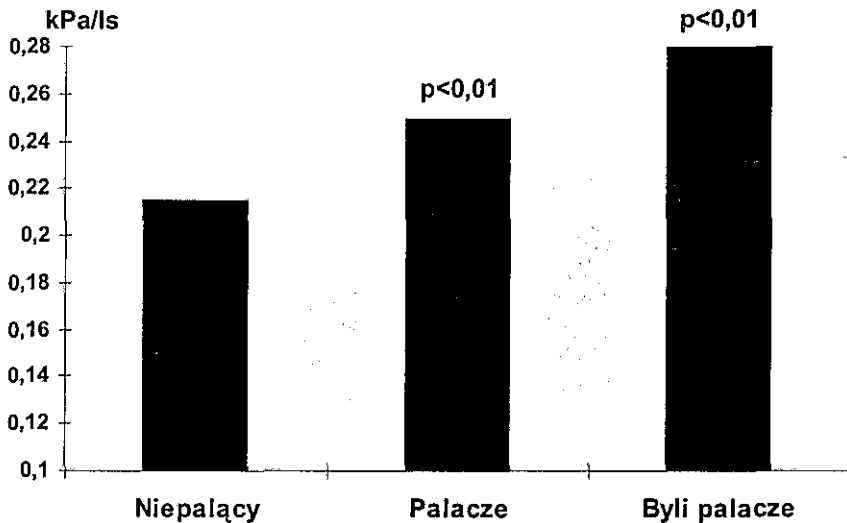
Wykres 2. Zespół drobnych oskrzeli a zachowanie prawidłowej FEV_1 w czasie.

FEF75, 50%VC oraz PEF. Torakalna objętość gazu (ITGV) była wyższa w podgrupie palaczy w stosunku do podgrupy niepalących (odpowiednio 3,6 l – 114% normy, 3,39 l – 109% normy), różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,01$). W podgrupie byłych palaczy ITGV była natomiast prawie identyczna z wartościami stwierdzanymi wśród niepalących (odpowiednio 3,4 l – 105% normy, 3,39 l – 104% normy). Stosunek ITGV do TLC (ITGV%TLC) był istotnie wyższy ($p < 0,001$) w podgrupie palaczy w porównaniu do niepalących i wynosił odpowiednio 50,2% oraz 47,9%, wśród byłych palaczy powracał natomiast do wartości stwierdzanych u niepalących (byli palacze – 47,4%).



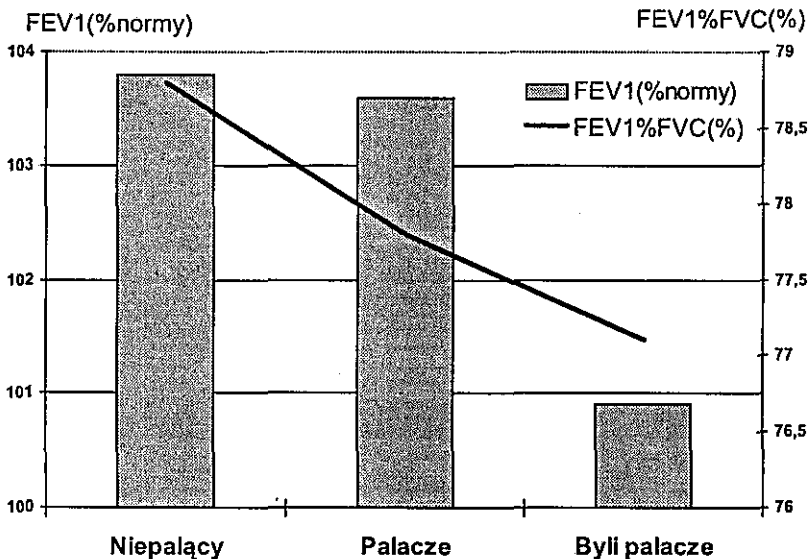
Wykres 3. Palenie a torakalna objętość gazu.

Inhalacyjna próba prowokacyjna ujawnia znacznie więcej różnic. Raw po prowokacji jest istotnie wyższy wśród palaczy w porównaniu z niepalącymi.



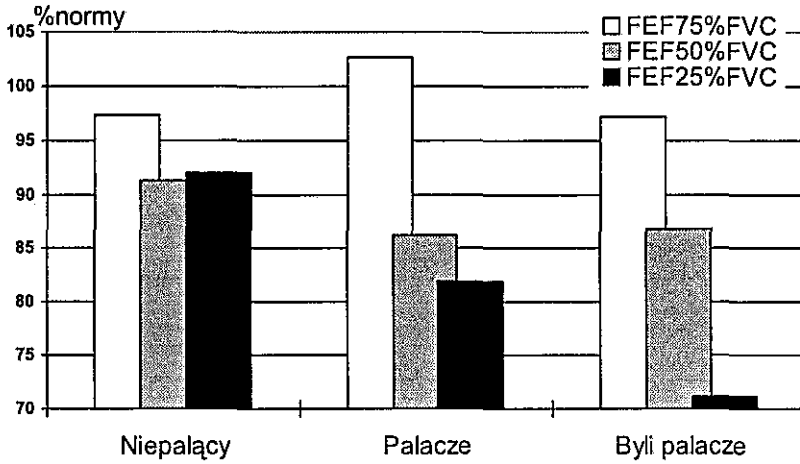
Wykres 4. Palenie a opór dróg oddechowych po prowokacji metacholiną.

Także zasadniczy wskaźnik spirometryczny – FEV_1 – jest nieznacznie, ale istotnie niższy wśród palących, szczególnie jeśli wyrazić go w odsetkach pojemności życiowej.



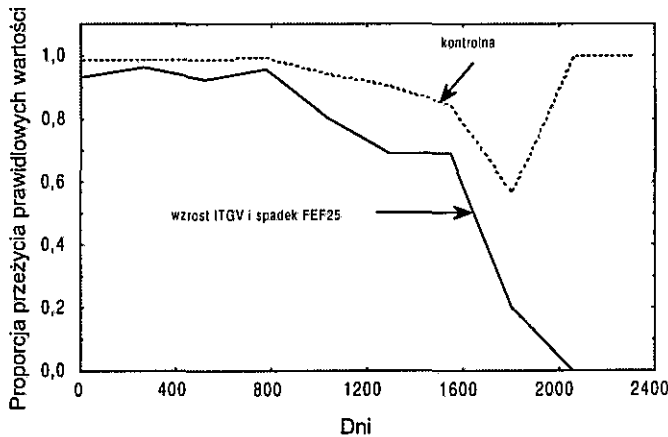
Wykres 5. Palenie a FEV_1 i $FEV_1\%FVC$ mierzone po prowokacji metacholiną.

Średnia wartość przepływu końcowydechowego ($FEF_{25}\%FVC$) była niższa w grupie palaczy (82% normy) w porównaniu z niepalącymi (92% normy).



Wykres 6. Palenie a przepływy po prowokacji metacholiną.

Jeśli zbadać zachowanie FEV_1 w czasie w dwóch grupach: pierwszej z prawidłowymi wyjściowo ITGV i $FEF_{25}\%FVC$ oraz drugiej – z podwyższoną ITGV i obniżonym $FEF_{25}\%FVC$ – okaże się, że szansa zachowania prawidłowej wielkości FEV_1 wraz z upływem czasu jest istotnie niższa w grupie drugiej. Tak więc, to właśnie połączenie tych dwóch wczesnych i bezobjawowych zmian stanowi o szybszym spadku FEV_1 i rozwoju choroby obturacyjnej płuc.



Wykres 7. Proportja zachowanej, prawidłowej wielkości FEV_1 w czasie (w zależności od obecności równoczesnego wzrostu ITGV i spadku $FEF_{25}\%FVC$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wiele wysiłków poświęcono określeniu wczesnych zmian płuc wiodących do jawnej obstrukcji przepływu. Wskazywano na podwyższone stężenie miedzi i ceruloplazminy w surowicy krwi,¹⁵⁴ zawartości desmozyny w moczu i aktywności elastolitycznej granulocytów obojętnochłonnych.¹³¹ Z drugiej strony próbowano uściślić i zwiększyć wartość różnicową klasycznej spirometrii.¹²⁵ Na wynikach badania radiologicznego polegać bowiem nie można – wczesnej rozedmy na konwencjonalnym radiogramie rozpoznać się nie da, a nawet rozedma zaawansowana często jest nie rozpoznawana.

Zmiany morfologiczne drobnych oskrzeli, o których sądzono, iż stanowią „cichą strefę” tak pod względem objawów klinicznych, jak i wyników tradycyjnego badania spirometrycznego mogą poprzedzać rozwój jawnej klinicznie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (13). Ich wykrycie we wczesnej fazie stanowić więc może moment zasadniczy dla właściwego postępowania terapeutycznego czy profilaktycznego. Wykazano dotychczas istotną współzależność zmian patomorfologicznych drobnych oskrzeli z szeregiem nieprawidłowości różnych badań czynnościowych płuc określanych mianem „testów drobnych oskrzeli”. Berend (1) i Cosio (4) wykazali istotną współzależność nasilenia zmian morfologicznych drobnych oskrzeli z wielkością przepływu końcowowydechowego, a także z nieprawidłowością przebiegu III fazy testu z N₂. Oxhøj sądzi, że największą wartość dyskryminacyjną dla grupy palaczy z zespołem drobnych oskrzeli i niepalących posiada test pojedynczego oddechu azotem (16). Pare i Brooks (17) stwierdzili natomiast znaczący przyrost przepływu przy użyciu mieszaniny helowo-tlenowej u osób palących, nie występujący wśród niepalących. Wartość badania krzywej przepływ-objętość oraz testu pojedynczego oddechu azotem w celu wykrycia skąpoobjawowego zespołu drobnych oskrzeli stwierdzona została także przez Dosmana i wsp. (5), Fridriksona (6) i Hedenstroma. (8). Omówienie testów drobnych oskrzeli w piśmiennictwie polskim już na początku lat siedemdziesiątych dali Karpińska, Chazan i Droszcz (10). Teoretyczne podstawy zastosowania krzywej przepływ-objętość jako testu drobnych oskrzeli podawał między innymi Pierchała (19), wykazując cechy choroby drobnych oskrzeli w pylicy drobnoguzkowej rozproszonej bez cech obturacyjnej choroby płuc (18), a także wśród palaczy w wieku 45-55 lat, równocześnie nie stwierdzając ich wśród palaczy w wieku 25-35 lat (12).

W naszej populacji jako kryterium zespołu przyjęliśmy istnienie zmniejszonego przepływu końcowowydechowego jako odchylenia izolowanego, któremu nie towarzyszyły jakiegokolwiek inne odchylenia wyników badania pletyzmograficznego czy krzywej przepływ-objętość. Przy tym założeniu aż 20% badanej populacji wykazywało obecność zespołu drobnych oskrzeli. Obecność ta w naszej populacji zależała przede wszystkim od intensywności palenia.

Mimo tak dużego rozpowszechnienia ZDO, jakie stwierdzono w populacji górników kopalni w Bogdance, mimo pewnych niekorzystnych tendencji w wyni-

kach badań spirometrycznych w ZDO, a także częstszego występowania nieprawidłowych objawów ze strony układu oddechowego (15) nie wydaje się, aby miał on istotne znaczenie rokownicze dla rozwoju obturacyjnej choroby płuc przynajmniej w okresie badania – 8 lat. Zachowanie się FEV_1 wraz z upływem czasu było takie samo w grupach z obecnością, jak i bez obecności zespołu (wykres 2).

Badanie istotności różnic średnich wartości parametrów między grupami niepalących, palaczy i byłych palaczy wskazuje na istotnie wyższą ITGV wyrażoną w litrach i odsetkach wartości należnych w grupie palaczy. Raw, FEV_1 , wskaźnik Tiffeneau oraz $FEF_{75, 50}$ i $_{25}\%FVC$ nie różniły się w sposób znaczący. Wynikać to może z młodego średniego wieku badanej populacji, a w związku z tym stosunkowo krótkiego czasu i intensywności palenia wśród większości badanych górników. Istotnie wyższa ITGV oraz $ITGV\%TLC$ wśród palaczy może wynikać z powstającej obturacji dróg oddechowych nie manifestującej się jeszcze utratą FEV_1 czy przepływu. Być może $ITGV\%TLC$ jest więc bardziej czułym wskaźnikiem wskazującym na rozpoczynającą się obturację niż przepływ, nawet końcowowydechowy. W tej sytuacji interesujące wydaje się zachowanie tego wskaźnika badanego po prowokacji metacholiną. Jest on wyższy w stosunku do badanego w warunkach spoczynkowych w obu grupach: palaczy i niepalących; w grupie palaczy osiąga jednak najwyższą wartość, istotnie wyższą niż w grupie niepalących. Znaczącemu wzrostowi $ITGV\%TLC$ towarzyszy pojawienie się istotnie wyższej RV i oporu dróg oddechowych bez zmian przepływu. Zespołowi drobnych oskrzeli towarzyszy wzrost reaktywności oskrzeli. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie poprowokacyjnych wartości oporu dróg oddechowych rzędu 0,3-0,6 kPa/l/s a także przekraczające 0,6 kPa/l/s w grupie osób z zespołem drobnych oskrzeli w porównaniu z grupą kontrolną bez cech tego zespołu. Także obniżenie FEV_1 oraz wzrost ITGV były obserwowane istotnie częściej w grupie z zespołem drobnych oskrzeli. Obserwowane zmiany reaktywności w zespole drobnych oskrzeli nie odzwierciedlają „prawdziwej” nadreaktywności, jednak wydają się być sygnałem wczesnych nieprawidłowości dróg oddechowych nie ujawniających się w badaniu spirometrycznym (14). Zmiany te wydają się potwierdzać hipotezę o wczesnej obturacji drzewa oskrzelowego ujawniającej się już wśród młodych palaczy, być może zależnej jedynie od czynnościowego skurczu oskrzeli o charakterze odwracalnym.

Jakie znaczenie dla rozwoju obturacji oskrzelowej w czasie ma podwyższenie ITGV wraz z obniżeniem przepływu końcowowydechowego? Odpowiedź na to pytanie wydaje się dawać analiza przeżycia „normalnej” FEV_1 w zależności od posiadania podwyższonej ITGV i jednoczesnego obniżenia $FEF_{25}\%FVC$. Szansa „przeżycia” prawidłowej FEV_1 wśród badanych z obniżonym $FEF_{25}\%FVC$ i podwyższoną ITGV jest istotnie mniejsza w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się więc, że to właśnie połączenie jest wczesną, bezobjawową zmianą, wiodącą do rozwoju jawnej, utrwalonej obstrukcji przepływu powietrza wydechowego.

WNIOSKI

1. Wczesne, zależne głównie od palenia tytoniu zmiany układu oddechowego stwierdza się w badanej populacji górników bardzo często – aż u 20% badanych występuje zespół drobnych oskrzeli.

2. Zespół drobnych oskrzeli nie stanowi czynnika zagrożenia rozwoju jawnej obstrukcji w badanym okresie czasu (do 8 lat) – szansa zachowania prawidłowych wartości oporu dróg oddechowych, FEV_1 czy ITGV jest zbliżona do grupy bez tego zespołu.

3. Wczesną zmianą zależną od palenia tytoniu jest spadek $FEF_{25}\%FVC$ i wzrost $ITGV\%TLC$ przy zachowanych w granicach normy wskaźnikach spirometrycznych, a także prawidłowym oporze dróg oddechowych.

4. Wziewna prowokacja metacholiną ujawnia „ukryte” nieprawidłowości badań czynnościowych płuc: wzrost oporu dróg oddechowych, spadek FEV_1 i przepływu.

5. Obniżenie przepływu końcowowydechowego wraz ze wzrostem ITGV wskazuje na podwyższone ryzyko rozwoju jawnej obstrukcji przepływu.

STRESZCZENIE

Celem pracy jest próba odpowiedzi na pytanie, czy istnieją wczesne tytoniozależne zmiany wyników badań czynnościowych płuc, wiodące w przyszłości do rozwoju jawnej obstrukcji przepływu? Badana populacja to 1456 pracujących pod ziemią górników kopalni węgla kamiennego w Bogdance. W badanej populacji dominowali pod względem ilościowym palacze (70%), niepalący to niespełna 1/4 wszystkich badanych. Przy użyciu bodypletyzmo grafu kabinowego stałoobjętościowego oznaczano całkowity opór dróg oddechowych (Raw), torakalną objętość gazu (ITGV), przepływ wydechowy przy 75, 50 i 25% pojemności życiowej ($FEF_{75, 50, 25}\%VC$) i szczytowy przepływ wydechowy (PEF), natężoną pojemność wydechową pierwszosekundową (FEV_1), objętość zalegającą (RV) i całkowitą pojemność płuc (TLC). Badania czynnościowe wykonywano przed i po teście wziewnej prowokacji z użyciem 0,2% metacholiny. Badania powyższe powtarzano w okresie 8 lat. Badane grupy palaczy, niepalących i byłych palaczy nie różniły się istotnie między sobą pod względem Raw, TLC, FVC, FEV_1 , $FEV_1\%FVC$, RV, $FEF_{75, 50}\%VC$ oraz PEF. ITGV oraz jej stosunek do TLC były istotnie wyższe wśród palaczy w stosunku do grupy niepalących. Badania przeprowadzone po prowokacji metacholiną ujawniają znacznie więcej różnic. Istotnie wyższy wśród palaczy okazał się Raw i RV w porównaniu z niepalącymi a niższymi: FEV_1 , $FEV_1\%FVC$, $FEF_{25}\%FVC$. Wziewna prowokacja metacholiną ujawnia więc „ukryte” nieprawidłowości badań czynnościowych płuc. W badaniu prospektywnym podwyższona wyjściowo ITGV wraz z obniżonym $FEF_{25}\%FVC$ istotnie zmniejsza szansę zachowania prawidłowych wartości FEV_1 w czasie. Wczesne, zależne głównie od palenia tytoniu zmiany układu oddechowego stwierdza się w badanej populacji górników bardzo często – aż u

20% badanych występuje zespół drobnych oskrzeli, nie stanowi on jednak czynnika zagrożenia rozwoju jawnej obstrukcji w badanym okresie.

Słowa kluczowe: palenie tytoniu, obturacyjna choroba płuc

Jerzy Mosiewicz

Smoking and the development of early stages of chronic obstructive pulmonary disease.

SUMMARY

The paper aims to answer the question regarding early tobacco dependent early changes of results of lung activity tests, leading to the development of open obstruction of air flow. The studied population consisted of 1456 miners employed under the surface in the Bogdanka mine. Smokers (70%) dominated the group, while non-smokers constituted 1/3 of the group. The total resistance of the pulmonary tracks (Raw), the *torracial* capacity of gas (ITGV), the exhale flow at 75, 50 and 25% of vital capacity (FEF 75,50 and 25% VC) and peak exhale flow (PEF), first second pitch exhale volume, the remaining volume (RV) and total lung capacity were marked with the use of cabin constant volume bodyplethysmograph. The activity examinations were conducted before and after the test of inhaled provocation with the use of 10% metacholine. The above-described studies were conducted over 8 years. The group of smokers and non-smokers did not differ significantly regarding Raw, TLC, FVC, FEV1, FEV1%FVC, RV, FEF75, 50%VC and PEF. ITGV and its proportion to TLC were significantly higher among smokers as compared with non-smokers. Tests conducted after the provocation with metacholine reveal more differences. The Raw and RV appeared to be significantly higher among smokers as compared to non-smokers and FEV1, FEV1%FVC, FEF25%FVC appeared to be significantly lower. The inhaled metacholine provocation revealed therefore, the 'hidden' irregularities of lung activity studies. In the prospective study, the initially increased ITGV together with decreased FEF25%FVC significantly reduces the chance to maintain the correct values of FEV1 over the time. The early, nicotine dependent changes of the pulmonary system were discovered in the studied population of miners very frequently – 20% suffer the syndrome of small bronchial, which does not constitute however the risk factor regarding the development of open obstructive pulmonary disease in the observed period of time.

Key words: tobacco smoking, obstructive pulmonary disease

PIŚMIENNICTWO

1. Berend N., Woolcock AJ., Marlin GE.: *Correlation between the function and structure of the lung in smokers.* Am. Rev. Respir. Dis. 1979, 119 (5), 695-705.

2. Boushy S., Thompson H., North L., Beale A., Snow T.: *Prognosis in obstructive pulmonary disease*. Am. Rev. Respir. Dis., 1973, 108, 1373-1383.
3. Burrows B., Earl R.: *Course and prognosis of chronic obstructive lung disease*. N. Engl. J. Med. 1969, 280, 397-404.
4. Cosio M., Ghezzi H., Hogg J.C., Corbin R., Loveland M., Dosman J., Macklem P.T.: *The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests*. N. Engl. J. Med. 1978, 298 (23), 1277-1281.
5. Dosman J.A., Cotton D.J., Graham B.L., Hall D.L., Li R., Froh F., Barnett G.D.: *Sensitivity and specificity of early diagnostic tests of lung function in smokers*. Chest 1981, 79 (1), 6-11.
6. Fridriksson H.: *Early changes in respiratory function caused by occupational dust or tobacco smoking*. Acta Universitatis Upsaliensis, Upsala, 1981.
7. Gorzelak K., Śliwiński P; Tobiasz M., Górecka D., Zieliński J.: *Czynniki wpływające na przeżycie u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc z umiarkowaną hipoksemią*. Pol. Arch. Med. Wewn. 1995, 93, 491-497.
8. Hedenstrom H.: *Selection of lung function tests and interpretation of their results in tobacco smoking subjects and patients with pneumoconiosis and bronchial asthma*. Acta Universitatis Upsaliensis, Upsala, 1986.
9. Islam M., Ulmer W.: *Referenzwerte der ventilatorischen Lungenfunktion*. Prax. Klin. Pneumol. 1983, 37, 9-14.
10. Karpińska M., Chazan R., Droszcz W.: *Postępy pneumologii. Testy drobnych oskrzeli*. Pol. Arch. Med. Wewn. 1978, 60, 467-475.
11. Knudson R., Lebowitz M., Holberg C., Burrows B.: *Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging*. Amer. Rev. Respir. Dis., 1983, 127, 725-734.
12. Kośmider S.: *Znaczenie diagnostyczne wypadkowej maksymalnego przepływu i objętości (maximum flow – volume loop – MFV) w ocenie czynności płuc u bezobjawowych palaczy papierosów*. Pneumonol. Pol. 1977, 45 (7), 477-478.
13. Marek K., Kujawska A., Stasiów A.: *Projekt profilaktyki medycznej pylic w górnictwie węgla kamiennego*. Med. Pr. 1987, 38 (4), 300-306.
14. Mosiewicz J., Jaszyna M., Hanzlik J., Ryczak E., Makaruk B., Myśliński W.: *Smoking and bronchial reactivity in small airways disease in a population of Bogdanka (Poland) coal miners*. J. Drug Develop. & Clin. Pract., 1996, 8, 25-30.
15. Mosiewicz J., Jaszyna M., Hanzlik J.: *Smoking and small airways disease in population of Bogdanka (Poland) coal miners*. J. Smoking – Related Dis. 1994, 5, 129-135.
16. Oxhøj H., Bake B., Wilhelmsen L.: *Ability of spirometry, flow volume curves and the nitrogen closing volume test to detect smokers. A population study*. Scand. J. Respir. Dis. 1977, 58 (2), 80-96.
17. Pare P.D., Brooks L.A., Coppin C.A., Wright J.L., Kennedy S., Dahlby R., Mink S., Hogg J.C.: *Density dependence of maximal expiratory flow and its correlations with small airway disease in smokers*. Am. Rev. Respir. Dis. 1985, 131 (4), 521-526.
18. Pierzchała W., Potocka-Skowronek Z.: *Analiza pętli wypadkowej przepływu i objętości (maximum flow-volume loop) w ocenie stanu czynnościowego płuc u górników z pylicą bez cech choroby obturacyjnej płuc*. Pneumonol. Pol. 1977, 45 (7), 471-476.

19. Pierzchała W.: *Wypadkowa maksymalnego przepływu i objętości (maximum flow-volume loop – MFV) – test czynnościowy drobnych dróg oddechowych*. *Pneumonol. Pol.* 1977, 45 (7), 493-498.
20. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftizjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)*. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 1997, 65, Suppl. 2, 3-24.