

## Морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких

1 – Санкт-Петербургское ГУЗ "Городской консультативно-диагностический центр № 1";

2 – Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.М.Мечникова;

3 – НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

*E.V.Privalova, T.V.Vavilova, N.A.Kuzubova*

## Morphological and functional erythrocyte parameters in smokers with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

The aim of this study was to investigate morphological and functional erythrocyte parameters in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We measured erythrocyte parameters (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD) using the automatic hematological analyzer Sysmex XT-2000i. Sixty-nine patients participated in the study. The patients were divided into 3 groups: 34 patients with COPD (mean age 63 yrs, median smoking history 36 pack-yrs); 15 smokers without bronchial obstruction (mean age 56 yrs, median smoking history 28 pack-yrs) and 20 nonsmokers of the same age without bronchial obstruction. Smokers with COPD and smokers without bronchial obstruction had significantly higher erythrocyte parameters compared to those of nonsmokers. Smokers demonstrated higher HGB level that could be as a compensatory reaction to nicotine-related preclinical hypoxia. Marked increase in RBC number and anisocytosis (RDW-SD) reflected the erythron activation in smokers with COPD. These results suggest that measurement of erythrocyte parameters could be useful to assess symptomatic erythrocytosis in COPD patients.

### Резюме

Целью настоящей работы являлось изучение морфологических и функциональных характеристик циркулирующего пула эритроцитов у курильщиков, больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Для измерения эритроцитарных параметров использовался автоматический гематологический анализатор *Sysmex XT-2000i*. Оценивались следующие показатели: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов. В исследовании участвовали 69 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы: 34 курильщика с ХОБЛ (средний возраст – 63 года, индекс курящего человека – 36 пачек / лет), 15 курильщиков без нарушений бронхиальной проходимости (средний возраст – 56 лет, индекс курящего человека – 28 пачек / лет) и 20 схожих по возрасту некурящих пациентов без нарушений бронхиальной проходимости. У курильщиков с ХОБЛ и курильщиков без обструкции эритроцитарные показатели были достоверно выше, чем у некурящих пациентов. У курильщиков отмечалось достоверное повышение гемоглобинообразования, которое, вероятно, является компенсаторной реакцией на развитие никотиноассоциированной субклинической гипоксемии. Достоверное увеличение числа эритроцитов (RBC) и анизоцитоз (RDW-SD) отражают повышенную активность эритроцитарного ростка костного мозга у больных ХОБЛ. Полученные данные указывают на целесообразность изучения эритроцитарных параметров для оценки симптоматического эритроцитоза у больных ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является сегодня одной из важнейших проблем здравоохранения. Она занимает 4-е место среди причин хронической заболеваемости и смертности в возрастной группе старше 45 лет, 5-е место среди общей заболеваемости в мире и является единственной патологией, уровень смертности при которой продолжает расти [1]. По данным исследования, проведенного Всемирной организацией здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место среди причин смертности [2].

ХОБЛ характеризуется воспалительным процессом бронхов с развитием фиксированной необратимой обструкции дыхательных путей и эмфиземы. Необратимые морфологические изменения в бронхолегочной системе при прогрессировании заболевания приводят к развитию таких тяжелых осложнений, как хроническое легочное сердце и вторичная легочная гипертензия.

Ведущую роль в патогенезе ХОБЛ отводят нарушению региональных вентиляционно-перфузионных отношений. Утрата альвеолярно-капиллярных единиц в процессе формирования эмфиземы вызывает длительную гипоксемию и способствует формированию хронических адаптивных реакций. Одной из таких адаптивных реакций считается эритроцитоз [3]. В свою очередь гемоконцентрация способствует увеличению легочно-сосудистого сопротивления и нагрузки на правые отделы сердца. Одним из факторов развития легочного сердца при ХОБЛ является повышение вязкости крови, вызванное полицитемией [4]. Эти изменения описаны как симптоматический эритроцитоз и расцениваются как компенсаторная реакция на гипоксию [5].

Эритроцит – единственная клетка, ответственная за доставку  $O_2$  к периферическим тканям и удаление образующегося в процессе метаболизма  $CO_2$ . Наиболее важным внутриклеточным белком для транспорта

O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> является гемоглобин. Изучение морфо-функциональных характеристик эритроцитов новыми высокочувствительными методами с использованием современных гематологических анализаторов позволяет распознавать функциональную трансформацию клетки, исходя из концепции "морфология отражает функцию" и расширяет представление об основной транспортной системе кислорода – эритроците [6]. В настоящее время автоматический гематологический анализ стал рутинной практикой, а оснащение лабораторий первичного звена гематологическими анализаторами в рамках приоритетного национального проекта предоставило лечащим врачам новые возможности диагностики [6]. Несмотря на это, многие информативные и высокочувствительные показатели остаются невостребованными в практической медицине. Особый интерес представляет изучение функции эритроцитов у длительно курящих пациентов, т. к. курение является наиболее значимым фактором риска развития ХОБЛ.

Цель исследования – изучить морфологические характеристики циркулирующего пула эритроцитов, активность гемоглобинообразования, соотношение клеточных элементов и плазмы у курильщиков с ХОБЛ, сравнить их с показателями спирометрии длительно курящих и некурящих пациентов без нарушений бронхиальной проходимости.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга. Функцию внешнего дыхания изучали посредством спирографа *Pneumoscreen-2* (*Erich Jaeger*, Германия). Бронхолитическая проба выполнялась в соответствии со стандартными требованиями [7]. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводилось на аппаратах *EDR-750* и *TUR-800*, ЭКГ-исследование – на аппарате *Cardi Max FX* (*Fukuda Denshi*, Япония). Для исследования крови использован гематологический анализатор *Sysmex XT-2000i* (*Sysmex*, Япония).

Оценка клеток крови на гематологическом анализаторе *Sysmex XT 2000i* производится посредством кондуктометрического метода и основана на измерении амплитуды электрического сигнала при прохождении клеткой измерительного канала. Гемоглобин определяется бесциановым методом с использованием натрия лаурилсульфата в дополнительном канале измерения. Измерение выполняется путем быстрого лизиса эритроцитов, денатурирования и окисления гемоглобина до Fe<sub>3</sub>. Измерение гематокрита в гематологических анализаторах отличается от центрифугирования большей точностью, т. к. исключает искажение результата "остаточной" плазмой. Определение среднего содержания гемоглобина в эритроците проводится одновременно с подсчетом эритроцитов по амплитуде импульсов. "Динамическая фокусировка" канала исключает ошибки при подсчете агглютинированных эритроцитов, тем самым повышая точность и воспроизводимость метода. Ге-

матологический анализатор *Sysmex XT 2000i* проводит прямое измерение эритроцитарной гистограммы на уровне 20 % пика кривой и рассчитывает коэффициент вариации объема эритроцитов. Для оценки лейкоцитов, ретикулоцитов и крупных форм тромбоцитов измеряется светорассеивание лазера при контакте с окрашенными флюоресцентным красителем ДНК и РНК неизмененных клеток [6]. Венозную кровь собирали в закрытую вакуумную систему ЭДТА.

Для исследования были отобраны 3 группы участников. В основную группу вошли 34 мужчины в возрасте 40–87 лет (средний возраст – 63,50 ± 1,45 года), страдающие ХОБЛ, с индексом курящего человека (ИКЧ) от 10 до 82 пачек / лет (средний ИКЧ – 35,90 ± 2,61 пачки / лет). Степень тяжести ХОБЛ определяли в соответствии с классификацией GOLD 2006 [1]. Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных *Р.Ф.Клементом* и *Н.А.Зильбертом* (1994). В основной группе 6 % (2) составляли больные легкой, 29 % (10) – среднетяжелой, 47 % (16) – тяжелой и 18 % (6) – крайне тяжелой ХОБЛ.

В 1-ю группу сравнения вошли 15 пациентов – 12 мужчин и 3 женщины в возрасте от 37 до 76 лет (средний возраст – 56,8 ± 2,7 года) – с ИКЧ 10–60 пачек / лет (средний ИКЧ – 28,06 ± 3,90 пачки / лет) с нормальными показателями спирометрии и отрицательной бронхолитической пробой. 2-ю группу сравнения составили 20 некурящих пациентов без бронхолегочной и гематологической патологии, сопоставимых по возрасту и полу с 1-й группой. В исследовании не участвовали пациенты с туберкулезом легких, присутствующим в анамнезе и выявленном посредством рентгеновского исследования, с онкозаболеваниями, а также инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения менее чем 2-летней давности, пациенты с выраженной хронической венозной недостаточностью и пациенты, получающие антикоагулянты и антиагреганты.

Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с Методическими рекомендациями Российской медицинской академии последипломного образования 2007 г. [6].

Различия между каждой из групп определялись по критерию Манна–Уитни. Большинство эритроцитарных показателей имели нормальное распределение, однако в связи с малым объемом выборки мы воспользовались непараметрическим критерием.

## Результаты

Продуктивный кашель беспокоил 85 %, сухой – 15 % пациентов с ХОБЛ. У всех больных была одышка, степень которой оценивалась по шкале *Medical Research Council* [8] (табл. 1). При оценке коэффициента ранговой корреляции Спирмена отмечалась достоверная корреляция объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и степени одышки у пациентов с ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). В основной группе значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составило в среднем

Таблица 1

Оценка тяжести одышки у пациентов с ХОБЛ по шкале Medical Research Council Dyspnoea Scale [8]

Степень одышки	Тяжесть	Симптомы	Курильщики с ХОБЛ
0	Нет	Одышка при интенсивной физической нагрузке	1
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	3
2	Средняя	Одышка снижает темп ходьбы и заставляет делать остановки	5
3	Тяжелая	Одышка при ходьбе на расстояние до 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	12
4	Очень тяжелая	Одышка при одевании и раздевании	13

78,9 ± 3,29 %<sub>долж.</sub>, индекса Тиффно (ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ) – 47,5 ± 2,01 %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> – 46,67 ± 2,84 %<sub>долж.</sub>.

ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ составил 74,7–88,56 %<sub>долж.</sub>, а индекс Тиффно – 50,29–60,56 %<sub>долж.</sub>. У больных ХОБЛ средней тяжести значения ОФВ<sub>1</sub> находились в пределах 53,61–70,14 %<sub>долж.</sub>, а индекса Тиффно – 42,57–68,5 %<sub>долж.</sub>. У пациентов с тяжелой ХОБЛ ОФВ<sub>1</sub> составил 33,38–49,47 %<sub>долж.</sub>, индекс Тиффно – 32,84–56,05 %<sub>долж.</sub>. При крайне тяжелой ХОБЛ определялись показатели ОФВ<sub>1</sub> 21,19–29,07 %<sub>долж.</sub> и индекса Тиффно – 34,34–56,23 %<sub>долж.</sub>.

У пациентов 1-й группы сравнения средняя ЖЕЛ составила 99,395 ± 2,810 %<sub>долж.</sub>, индекс Тиффно – 76,82 ± 1,18 %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> – 92,28 ± 3,43 %<sub>долж.</sub>.

Достоверная корреляция между тяжестью обструктивных нарушений и эритроцитарными показателями отсутствовала.

В основной группе среднее количество эритроцитов составило 4,81 ± 0,07 × 10<sup>12</sup>/л, что не отличалось достоверно от некурящих пациентов 2-й группы сравнения. При сравнении основной группы и курильщиков с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) достоверность различий не была выявлена. Однако у 38 % больных ХОБЛ количество эритроцитов крови было выше референтного интервала (рис. 1).

В 1-й группе сравнения среднее количество эритроцитов составило 4,61 ± 0,1 × 10<sup>12</sup>/л. У 67 % обследованных значения были в пределах референтного интервала, у 20 % – выше и у 13 % – ниже референтного интервала. Среднее количество эритроцитов у некурящих больных 2-й группы сравнения составило 4,660 ± 0,006 × 10<sup>12</sup>/л (*min* – 4,18). Достоверного различия по количеству эритроцитов между курильщиками 1-й группы сравнения и некурящими 2-й группы сравнения не было.

В основной группе средняя концентрация гемоглобина составила 147,41 ± 2,32 г/л и в 84 % случаев соответствовала референтному интервалу. В 1-й группе сравнения средняя концентрация гемоглобина составила 145,4 ± 1,95 г/л и в 86 % соответствовала референтному интервалу. Концентрация гемоглобина

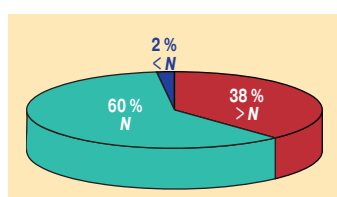


Рис. 1. Доля пациентов с количеством эритроцитов в периферической крови в пределах референтного (N) интервала и вне его (> N или < N) в основной группе

у некурящих больных в среднем равнялась 134,95 ± 1,93 г/л (*min* – 120). Между группами курильщиков, больных ХОБЛ и без обструкции достоверного различия значений гемоглобина не было выявлено. У курильщиков основной группы регистрировались достоверно более высокие показатели концентрации гемоглобина, чем в 1-й и 2-й группах сравнения (*p* < 0,00001 и *p* < 0,001 соответственно) (рис. 2).

В группе больных ХОБЛ показатель гематокрита в среднем составил 43,424 ± 0,643 % и соответствовал референтному интервалу в 84 % случаев. В 1-й группе сравнения он в среднем равнялся 41,693 ± 0,736 %; в 67 % случаев его значение было в пределах референтного интервала, в 20 % – выше, в 13 % – ниже. Достоверного различия значений гематокрита между основной и 1-й группой сравнения не выявлено. Между показателями в основной группе и у некурящих пациентов без бронхолегочной патологии 1-й группы отмечалось достоверное различие (*p* < 0,0001 и *p* < 0,01 соответственно).

Среднее значение среднего корпускулярного объема (MCV) эритроцита в основной группе составило 90,28 ± 0,76 фл и в 98 % случаев соответствовало референтному интервалу. В 1-й группе MCV равнялся 90,54 ± 1,3 фл и соответствовал референтному интервалу в 86 %. Между группами курильщиков, больных ХОБЛ и без обструкции, достоверного различия не выявлено. Значения MCV основной группы и 1-й группы сравнения достоверно отличались от показателей некурящих пациентов без бронхолегочной патологии (*p* < 0,0001 и *p* < 0,0001).

У больных ХОБЛ среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) составило 30,67 ± 0,40 пг. В 63 % оно соответствовало норме, в 32 % было выше и в 5 % – ниже референтного интервала (рис. 3а). В группе курильщиков без обструкции MCH равнялось 34,94 ± 0,45 пг (рис. 3б). Достоверное отличие

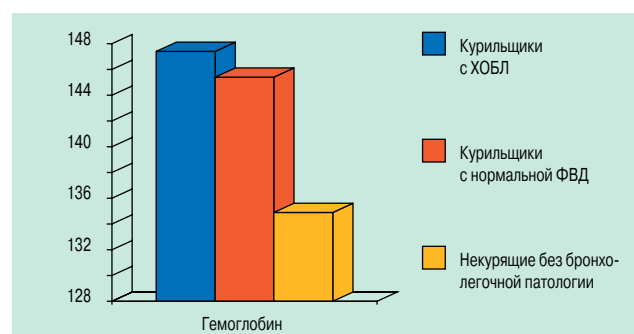


Рис. 2. Концентрация гемоглобина (г/л)

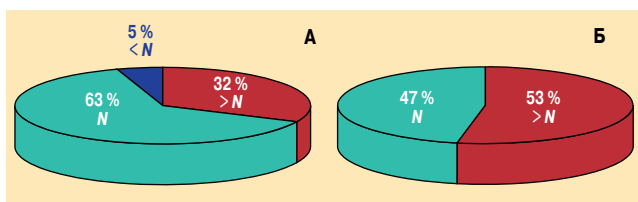


Рис. 3. Доля пациентов с МСН в пределах референтного (N) интервала и вне его (> N или < N): А – в основной группе; Б – в 1-й группе сравнения

значений МСН между курильщиками с ХОБЛ и курильщиками с нормальными показателями спирометрии отсутствовало. Показатели МСН курильщиков основной и 1-й группы сравнения достоверно отличались от 2-й группы ( $p < 0,001$ ).

Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС) у больных ХОБЛ составила  $33,95 \pm 0,25$  г/дл и в 98 % соответствовала референтному интервалу, в группе курильщиков без обструкции –  $34,94 \pm 0,45$  г/дл и соответствовала референтному интервалу в 86 %. Достоверного различия между группами по этому показателю выявлено не было.

Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-SD) в основной группе в среднем составила  $46,71 \pm 0,73$  фл (рис. 4). Значения, соответствующие референтному, отмечались у больных ХОБЛ в 53 %. В 47 % имела место повышенная гетерогенность эритроцитов по объему. Среднее значение RDW-SD курильщиков без обструкции составило  $43 \pm 0,763$  и в 100 % соответствовало референтному интервалу. Показатели в основной группе достоверно отличались от 2-й группы сравнения ( $p < 0,01$ ). Различия между курильщиками основной и 1-й групп и 2-й группой сравнения также было достоверным ( $p < 0,00001$  и  $p < 0,01$  соответственно).

## Обсуждение

Нормальное дыхание зависит от функционального состояния легких, сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза. Эритроцит является важнейшим клеточным звеном системы гемостаза. Кроме процессов газообмена он участвует в поддержании кислотно-основного равновесия и свертывания крови. Газообмен, происходящий в альвеолярно-капиллярной мембране, является началом сложных физиологических процессов, таких как эритроцитарный транспорт и "разгрузка"  $O_2$  в периферических тканях с одновременным удалением  $CO_2$  [3], однако нередко значение эритроцита в газообмене недооценивается. Современные методики позволили охарактеризовать циркулирующий пул эритроцитов по ряду более чувствительных и информативных показателей и свести к минимуму погрешности при оценке

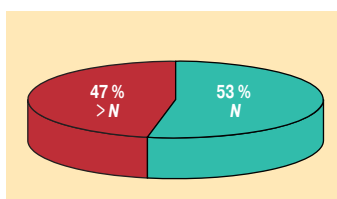


Рис. 4. RDW-SD по отношению к референтному интервалу (N) в основной группе

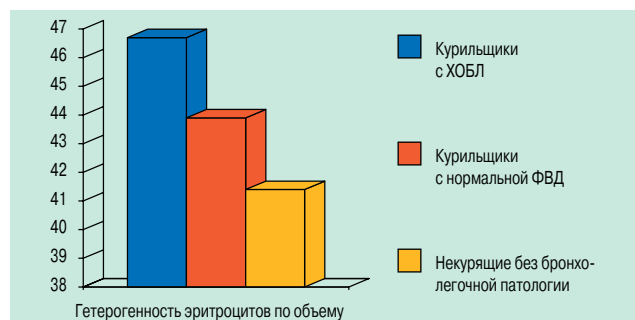


Рис. 5. RDW-SD (среднее выборочное, фл)

таких базисных значений, как гемоглобин, гематокрит и количество эритроцитов.

Гематокрит представляет собой сумму прямо измеренных объемов эритроцитов в единице объема крови (в %), его повышение свидетельствует о гемоконцентрации. Выявлены более высокие значения гематокрита у больных ХОБЛ, чем в группе некурящих без бронхолегочной патологии. В группе больных ХОБЛ только у 2 пациентов степень тяжести заболевания была легкой, следовательно, полученные значения в большей мере отражают значения гематокрита у больных с значительными обструктивными нарушениями, по данным спирометрии. Вопреки ожиданиям, у 84 % больных ХОБЛ гематокрит находился в пределах референтных значений. Возможно, это связано с более точной методикой измерения, исключая искажение результатов остаточной плазмы.

В исследованных группах достоверное различие в количестве эритроцитов отсутствовало, однако среди больных ХОБЛ у 38 % значения были выше референтного интервала. Гетерогенность популяции эритроцитов по объему у больных ХОБЛ в 47 % превышала референтный интервал (рис. 5). Анизоцитоз эритроцитов у курильщиков с ХОБЛ был достоверно выше, чем у длительно курящих пациентов с нормальными показателями спирометрии. Поскольку RDW-SD характеризует степень анизоцитоза, ее увеличение отражает повышение пролиферативной активности эритроцитарного ростка костного мозга. Показатель анизоцитоза тесно связан с MCV. У подавляющего большинства пациентов средний объем эритроцита соответствовал референтному интервалу. Поскольку MCV определяется путем деления суммы клеточных объемов на число эритроцитов и отражает средний объем эритроцитов всей популяции в диапозоне 36–360 фл, сохранение его в пределах референтного интервала при повышенном анизоцитозе

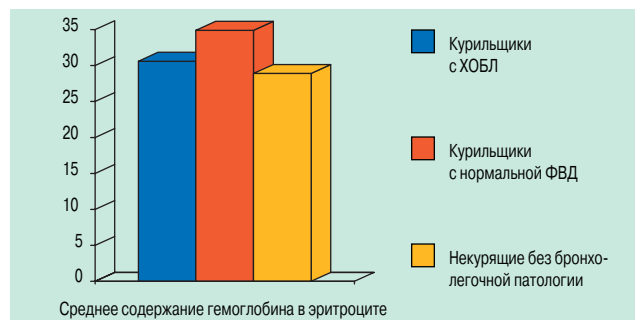


Рис. 6. Значение МСН (среднее выборочное, пг)



## Значения эритроцитарных показателей (среднее выборочное)

Эритроцитарный показатель	Основная группа	1-я группа сравнения	2-я группа сравнения
Эритроциты	4,81 ± 0,07	4,61 ± 0,1	4,66 ± 0,06
Гемоглобин	147,41*** ± 2,32	145,4** ± 1,95	134,95 ± 1,93
Гематокрит	43,42*** ± 0,64	41,69* ± 0,73	39,7 ± 0,59
MCV	90,28*** ± 0,76	90,54*** ± 1,37	85,31 ± 0,81
MCH	30,67** ± 0,4	34,94** ± 0,45	28,97 ± 0,3
MCHC	33,95 ± 0,25	34,94 ± 0,45	34 ± 0,23
RDW-SD	46,71*** ± 0,73	43* ± 0,76	41,4 ± 0,91

Примечание: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\* –  $p < 0,0001$  (в сравнении со 2-й группой).

говорит о присутствии в пуле как крупных, так и мелких эритроцитов.

Обращает на себя внимание рост MCH у курильщиков (рис. 6). MCH считается более объективным параметром, чем цветовой показатель, т. к. указывает на массу гемоглобина в 1 эритроците в долях грамма. Поскольку MCH в отдельном эритроците является косвенным показателем гипоксемии [9], его повышение у больных ХОБЛ закономерно. Однако у курильщиков с нормальными показателями спирометрии также отмечалось повышение MCH. Подобная компенсаторная реакция эритроцитов у курильщиков может быть обусловлена не столько бронхиальной обструкцией, сколько воздействием табачного дыма на организм человека.

MCHC выражает отношение гемоглобина к объему клетки. Увеличение объема клетки всегда пропорционально росту внутриклеточного гемоглобина, т. е. концентрация гемоглобина должна оставаться нормальной, что и наблюдалось у всех обследованных больных. Интересно, что средняя концентрация гемоглобина у длительно курящих пациентов с нормальными показателями спирометрии была выше, чем в группе курильщиков с ХОБЛ. Вероятно, гемоглобинообразование у больных ХОБЛ частично подавляется инфекционно-токсическими факторами патогенеза.

Перечисленные показатели (табл. 2) позволяют более полно охарактеризовать изменения циркулирующего пула эритроцитов при симптоматическом эритроцитозе. Вероятно, повышение гемоглобинообразования является компенсаторной реакцией на развитие никотиноассоциированной субклинической гипоксемии [10]. Пролиферативная активность костного мозга усиливается на фоне нарушения бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ и является более поздней компенсаторной реакцией. Полученные результаты подтверждают данные В.В. Гноевых о наличии у курильщиков с нормальными показателями спирометрии никотиноассоциированной субклинической гипоксемии и отражает ранние компенсаторные реакции системы гемостаза [10].

## Выводы

1. Формирование обструкции дыхательных путей у длительно курящих пациентов с ХОБЛ сопровождается повышенной пролиферативной активностью эритроцитарного ростка костного мозга.

- Усиление процессов гемоглобинообразования у длительно курящих пациентов не связано с обструкцией дыхательных путей и, вероятно, является ответной реакцией на гипоксию, вызванную самим табачным дымом.
- Несмотря на преобладание в основной группе пациентов со значительными нарушениями бронхиальной проходимости достоверной гемоконцентрации выявлено не было, однако эритроцитарные показатели были достоверно выше, чем в группе здоровых некурящих пациентов.
- Описанное ранее повышение вязкости крови при ХОБЛ, вероятно, обусловлено не столько полицитемией, сколько изменением других звеньев гемостаза – сосудистой стенки и тромбоцитов.

## Литература

- Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера; 2006.
- European Respiratory Society. European lung white book: Huddersfield: European Respiratory Society Journals; 2003.
- Гринни М.А. Патология легких: Пер. с англ. под ред. Ю.В. Наточина. М.: Бином; 1997. 109–153.
- Игнатъев В.А., Кокосов А.Н. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.: МЕД МАСС МЕДИА; 2006. 86–87.
- Гушин А.Г., Муравьев А.В., Шаечкина И.К. Оценка комплекса гемореологических параметров при эритроцитозе. Физиология человека 2000; 26 (2): 111–114.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови: Метод. рекомендации. М.: Триада; 2007. 17–103.
- Кузнецова В.К., Аганезова Е.С., Яковлева Н.Г. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии: Метод. руководство для врачей. СПб.: Диамант; 1996.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patient with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54 (7): 581–586.
- Messintze M., Pearson T.C. The classification and diagnostic criteria of the erythrocytoses (polycythaemias). Clin. Lab. Haematol. 1999; 21 (5): 309–316.
- Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотин-ассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ. Пульмонология 2007; 2: 63–67.

Поступила 02.06.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.24 -036.12-07:616.155.1-091