

В.В.Гноевых

Математическое моделирование ранних никотин-ассоциированных дисфункций пульмо-кардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ

Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета

V.V.Gnoevykh

Mathematical model of early dysfunction of cardiorespiratory system in early-stage COPD

Summary

Two hundred and ninety seven young medical students were divided in the study group (93 smokers) and the control group (204 non-smokers). Depending on smoking history and risk factors of COPD (GOLD, 2005), the smokers were divided into the risk-positive (32 % of the smokers) and risk-negative (68 % of the smokers) subgroups. Spirometry parameters, blood oxygenation and desaturation during a voluntary hold of breathing at the full inspiration were analyzed. As a result of mathematical modeling, we have proposed the respiratory gas index (RGI) that is an integral index of early cardiorespiratory dysfunction at the early-stage COPD. The lowest RGI was in the study group especially in smokers with risk factors of COPD.

Резюме

297 студентов-медиков молодого возраста в зависимости от фактора курения и риска развития ХОБЛ (GOLD-2005) составили контрольную группу ($n = 204$), риск-негативную (68 %, курильщики без риска ХОБЛ, $n = 63$) и риск-позитивную (32 %, курильщики с 0 степенью тяжести / риском ХОБЛ) подгруппы. Анализировали показатели спирометрии, уровень оксигенации крови и степень переносимой кислородной десатурации гемоглобина во время произвольной задержки дыхания на вдохе. В результате математического моделирования предложен расчет респираторно-газового индекса (РГИ) – интегрального показателя ранних дисфункций пульмо-кардиальной системы в начале развития ХОБЛ. Уровень РГИ оказался самым низким у курящих лиц, особенно с 0 степенью тяжести ХОБЛ.

Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) возникает при продолжительном (> 20 лет) курении у лиц старше 40 лет [1, 2]. В течение 10–15 лет ХОБЛ протекает незаметно, без клинически выраженной манифестации, хотя ранние, в том числе функциональные, признаки заболевания, по видимому, возникают уже в юношеском возрасте. Известно, что подавляющее большинство курильщиков знакомятся с этой негативной социальной привычкой в 18 лет, а интенсивно курящие лица – в 11–13 лет [3, 4]. По нашим данным, студенты-медики начинают курить в 14-летнем возрасте. В августе 2005 г. вниманию специалистов был представлен обновленный пересмотр Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ – GOLD 2005 [5]. Выделена 0 степень тяжести ХОБЛ, которая характеризуется лишь сочетанием кашля с выделением мокроты и отсутствием спирометрических нарушений.

В ряде исследований описаны ранние дисфункции пульмо-кардиальной системы (ПКС) при не-продолжительном, но интенсивном (с индексом курения > 140) курении у лиц молодого возраста [6, 7]. В частности, отмечено снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом.

Цель настоящего исследования – разработать математическую модель для выявления интегральной оценки ранних никотин-ассоциированных дисфункций ПКС у больных с 0 степенью тяжести ХОБЛ.

Объем выборки – 297 студентов медицинского факультета Ульяновского государственного университета, из них: основная группа – курящие, $n = 93$; контрольная группа – некурящие, $n = 204$. В зависимости от риска ХОБЛ основную группу разделили на риск-позитивную ($n = 30$) и риск-негативную ($n = 63$) подгруппы.

Дизайн исследования. Статус табакокурения оценивали, пользуясь рекомендациями, принятыми в России [8]. Решение о риске развития ХОБЛ принимали согласно рекомендациям GOLD 2005. Риск развития ХОБЛ считали доказанным, если испытуемый на момент обследования курил, спирометрические отклонения отсутствовали и имелась симптоматика 0 степени тяжести ХОБЛ в виде кашля с выделением мокроты.

Для оценки функционального состояния респираторной системы проводили спирометрию (спироанализатор *Spirosift-3000, Fukuda Denshi Corp., Japan*) и транскутанную пульсоксиметрию (многофункциональный монитор *Life Scope, Nihon Kohden Corp., Japan*). С целью выявления возможных никотин-ассоциированных нарушений оксигенации крови была разработана функциональная нагрузочная респираторная проба (В.В.Гноевых, 2003–2005 гг.).

В покое, после достижения состояния *steady state*, транскутанно измеряли исходное насыщение гемоглобина кислородом ($SpO_{2\text{исх}}$) и частоту дыхания (ЧД),

затем под контролем врача испытуемый задерживал дыхание на вдохе с регистрацией времени произвольной задержки дыхания (ВЗД) и одновременным непрерывным мониторингом SpO_2 . Во время мониторинга насыщение гемоглобина кислородом сначала повышалось до максимума (SpO_{2max}), а затем снижалось до минимума (SpO_{2min}). Определяли индекс относительной кислородной десатурации гемоглобина ($IDSpO_2r$, В.В. Гноевых, 2003–2005 гг.), нормированный по ВЗД и $SpO_{2исх}$, пользуясь формулой:

$$IDSpO_{2r} (s^{-1}) = [SpO_{2исх} (\%) - SpO_{2мин} (\%)] / [ВЗД (с) \times SpO_{2исх} (\%)]$$

и абсолютную кислородную десатурацию ($DSpO_2$) во время задержки дыхания. Для анализа кислородо-транспортной функции крови рассчитывали доставку кислорода (ДК) по формуле [9]:

$$ДК (мл O_2/мин) = МОК (л/мин) \times концентрация Hb (г/л) \times 1,34 (мл O_2/г Hb) \times 0,01 SpO_2 (\%)$$

Для разработки интегрального показателя выраженности дисфункций ПКС проводили математическое моделирование с помощью стохастических дифференциальных уравнений. Случайные факторы, способные оказать воздействие на изучаемые показатели, учитывали в виде стохастических компонент анализируемых процессов [10, 11].

Результаты и обсуждение

Среди некурящих лиц распространенность хронического бронхита составила 5 % (относительная час-

тота (ОЧ) 0,05 с 95 % ДИ от 0,02 до 0,08). Заболевание характеризовалось малопродуктивным кашлем с выделением умеренного количества слизистой мокроты. Анализ распространенности курения в выборке показал, что курят 93 будущих врача из 297 обследованных (ОЧ 0,31 с 95 % ДИ от 0,26 до 0,37), а в прошлом курили еще не менее 25 % из числа некурящих студентов. Таким образом, общая распространенность курения в выборке превысила 55 %. ОЧ курящих мужчин по отношению к ОЧ курящих женщин в основной группе составила 0,72 (95 % ДИ от 0,63 до 0,81) к 0,28 (95 % ДИ от 0,19 до 0,37). Нулевая степень тяжести ХОБЛ по классификации GOLD 2005 выявлена у 30 из 93 лиц основной группы с ОЧ 0,32 (95 % ДИ от 0,23 до 0,42). Кашель в основной группе носил более выраженный характер. Статус табакокурения в риск-позитивной и риск-негативной подгруппах существенно не отличался. Мотивация к отказу от курения в обеих подгруппах оказалась низкой (табл. 1).

Спирометрия в обследованной выборке не выявила никаких нарушений. Однако у курящих лиц по сравнению с контрольной группой существенно (хотя и в пределах физиологической нормы) ухудшилась оксигенация крови в сочетании с регрессией времени произвольной задержки дыхания на вдохе и степени переносимой кислородной десатурации гемоглобина во время задержки дыхания в сочетании с компенсаторным, но физиологически неблагоприятным учащением дыхания и адаптивным увеличением доставки кислорода. Наиболее низкие значения времени произвольной задержки дыхания

Таблица 1
Характеристики статуса табакокурения в выборке

Параметры	Контрольная группа (0), n = 78		Основная подгруппа (1) без риска ХОБЛ, n = 35		Основная подгруппа (2) 0 степень ХОБЛ, n = 11		т. Манна–Уитни		
	M	SD	M	SD	M	SD	p_{0-1}	p_{0-2}	p_{1-2}
Возраст	20,2	2,95	19,9	1,67	20,1	1,45	0,699	0,471	0,461
Стаж курения, лет			4,8	2,12	4,7	3,57			0,430
Сигарет / день			10,5	6,48	9,8	6,81			0,685
Пачко-лет			2,8	2,78	1,9	1,37			0,525
Зависимость по Фагерстрему, баллы			3,9	1,91	3,1	1,38			0,320
Общая мотивация к отказу от курения, баллы			4,6	2,29	5,3	2,45			0,445
Желание стимулирующего эффекта с помощью курения, баллы			6,2	2,51	5,8	1,72			0,819
Потребность в манипуляции с сигаретой, баллы			7,3	2,86	7,7	3,07			0,629
Желание расслабляющего эффекта, баллы			8,6	2,26	9,5	1,75			0,201
Поддержка при нервном напряжении с помощью курения, баллы			10,2	2,56	11,3	2,37			0,220
Психологическая зависимость от курения, баллы			8,8	2,75	9,0	2,32			0,703
Привычка к курению, баллы			4,8	1,86	4,5	2,11			0,576

Таблица 2
Функциональное состояние ПКС в выборке

Параметры	Контрольная группа (0), n = 77		Основная подгруппа (1) без риска ХОБЛ, n = 33		Основная подгруппа (2) 0 степень ХОБЛ, n = 11		т. Крускала–Уоллиса p_{0-1-2}	т. Манна–Уитни		
	M	SD	M	SD	M	SD		p_{0-1}	p_{0-2}	p_{1-2}
ЧД	14,4	3,50	16,0	3,18	16,4	4,18	0,066	0,032	0,197	0,979
ЖЕЛ, %	96,5	12,40	97,8	13,16	98,2	16,21	0,798	0,795	0,500	0,695
ФЖЕЛ, %	95,3	12,90	92,8	13,66	94,6	15,81	0,471	0,223	0,977	0,551
ОФВ ₁ , %	95,1	15,01	96,8	16,33	94,7	17,35	0,877	0,674	0,703	0,988
ИТ, %	84,9	8,89	85,8	9,01	84,5	6,70	0,753	0,780	0,618	0,406
МОД, л	11,7	5,33	12,8	6,08	13,9	8,08	0,633	0,456	0,431	0,919
ВЗД, с	59,2	20,14	58,9	22,56	45,7	24,97	0,079	0,659	0,029	0,047
SpO ₂ сисх, %	98,7	0,90	98,1	0,90	98,1	0,94	0,001	0,001	0,030	0,915
SpO ₂ макс, %	99,2	0,41	99,0	0,00	99,2	0,41	0,292	0,344	0,991	0,590
SpO ₂ мин, %	95,2	2,73	95,7	2,53	97,7	1,01	0,002	0,317	0,001	0,002
DSpO _{2r} , s ⁻¹	0,06	0,04	0,04	0,03	0,01	0,01	0,000	0,040	0,000	0,000
ДК, мл O ₂ /мин	915,2	122,2	996,0	130,1	1137,7	148,2	0,046	0,085	0,049	0,217

Примечание: ИТ – индекс Тиффно; МОД – минутный объем дыхания; SpO₂сисх, SpO₂макс, SpO₂мин – исходное, максимальное и минимальное насыщение гемоглобина кислородом во время задержки дыхания; DSpO_{2r} – индекс относительной кислородной десатурации гемоглобина; ДК – доставка кислорода тканям; p – уровень достоверности.

на вдохе (ВЗД) и DSpO_{2r} были отмечены в подгруппе курящих студентов-медиков с 0 степенью ХОБЛ (табл. 2).

Учащение дыхания у курильщиков направлено на восстановление уровня оксигенации крови, который регрессирует из-за вытеснения O₂ окисью углерода из связи с гемоглобином. Однако величина SpO₂ оказалась достоверно сниженной в риск-негативной и особенно в риск-позитивной подгруппах по сравнению с некурящими лицами. Очевидна недостаточная функциональная эффективность подобной адаптации респираторной системы к курению, тем более что уровень общей вентиляции легких, хотя и имел тенденцию к увеличению под влиянием табакокурения, однако достоверно не изменился.

В табл. 3 представлены результаты некоторых значимых корреляционных взаимосвязей между ранними дисфункциями ПКС, основными параметрами внешнего дыхания, фактором табакокурения и наличием 0 степени тяжести (риска развития) ХОБЛ у будущих врачей. Имелись прямые связи: между ВЗД и DSpO₂; между ВЗД, с одной стороны, и важнейшими спирометрическими показателями (жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)) – с другой; между ЧД и уровнем SpO₂ мин при произвольной задержке дыхания; между риском развития ХОБЛ, с одной стороны, ЧД и доставкой кислорода – с другой.

Кроме того, были обнаружены отрицательные связи: между риском развития ХОБЛ и уровнем оксигенации крови и DSpO₂ во время произвольной задержки дыхания; между ЧД и DSpO₂; между ВЗД и SpO₂ мин и ЧД.

Таким образом, оказалось, что, во-первых, обнаруженные нами пульмо-кардиальные дисфункции связаны у молодых лиц с негативным воздействием курения и носят наиболее выраженный характер у

лиц с 0 степенью тяжести ХОБЛ и, во-вторых, большинство дисфункций ПКС взаимосвязаны.

Таблица 3
Парные корреляции между дисфункциями ПКС, показателями спирометрии, фактором табакокурения и риском ХОБЛ

Парные корреляции	n	r, Spearman	p-level
Риск ХОБЛ и ЧД	121	0,21	0,022
Риск ХОБЛ и SpO ₂ сисх	121	-0,34	0,000
Риск ХОБЛ и SpO ₂ мин	121	0,25	0,006
ЧД и курение	121	0,21	0,019
ЧД и SpO ₂ мин	121	0,29	0,001
ЧД и ЖЕЛ	90	-0,25	0,016
ЧД и ФЖЕЛ	90	-0,24	0,025
ВЗД и ЧД	121	-0,28	0,002
ВЗД и SpO ₂ мин	121	-0,50	0,000
ВЗД и ЖЕЛ	90	0,32	0,002
ВЗД и ФЖЕЛ	90	0,27	0,011
ВЗД и ОФВ ₁	90	0,29	0,005
ВЗД и DSpO ₂	121	0,48	0,000
SpO ₂ сисх и курение	121	-0,35	0,000
SpO ₂ сисх и SpO ₂ макс	79	0,81	0,000
SpO ₂ сисх и SpO ₂ мин	121	0,23	0,010
SpO ₂ мин и курение	121	0,21	0,023
SpO ₂ мин и хронический кашель	67	0,38	0,001
DSpO ₂ и курение	121	-0,34	0,000
DSpO ₂ и хронический кашель	67	-0,50	0,000
DSpO ₂ и ЧД	121	-0,27	0,003
DSpO ₂ и SpO ₂ мин	121	-0,90	0,000
DSpO ₂ и риск ХОБЛ	121	-0,39	0,000
Доставка O ₂ и риск ХОБЛ	32	0,43	0,013

Примечание: r – коэффициент корреляции; p-level – уровень достоверности.

Стала очевидной целесообразность построения модели функционирования ПКС во время произвольной задержки дыхания на вдохе у молодых лиц с никотин-ассоциированным риском развития ХОБЛ. Экспериментально были выбраны: время произвольной задержки дыхания на вдохе ВЗД (V), число дыхательных движений ЧД в 1 мин (C), насыщение гемоглобина кислородом SpO_2 (S) и степень переносимой кислородной десатурации гемоглобина $DSpO_2$ (D) во время задержки дыхания. Применение стохастических дифференциальных уравнений позволило получить формулу для расчета респираторно-газового индекса (РГИ). Идея о диагностической целесообразности моделирования, клинико-функциональные принципы разработки РГИ, интегрально отражающего функциональное состояние ПКС и сам термин предложены В.В.Гноевых (2003–2005 гг.).

$$\text{РГИ } f(V, C, S, D) = (f_i(V, C, S, D))_{0 \leq t \leq T}$$

можно представить в виде следующего стохастического дифференциального уравнения:

$$df_i = f_i \cdot \sigma(V_i, C_i, S_i, D_i) dW_i, \text{ при } f_0 > 0, \quad (1.1)$$

где $W = (W_i)_{0 \leq t \leq T}$ — стандартный винеровский процесс, а $\sigma(V_i, C_i, S_i, D_i)$ определяет функциональную зависимость между показателями.

По формуле Ито решением уравнения (1.1) является процесс:

$$f_t = f_0 \cdot \exp \left\{ \int_0^t \sigma(V_s, C_s, S_s, D_s) dW_s - \frac{1}{2} \int_0^t \sigma(V_s, C_s, S_s, D_s)^2 ds \right\} \quad (1.2)$$

Использование диффузионного процесса обеспечивает абсолютную непрерывность его меры относительно винеровской, а данный частный случай (1.2) адекватно характеризует рассматриваемые процессы функционирования ПКС во время произвольной задержки дыхания на вдохе.

Далее РГИ рассматривается в виде линейного приближения:

$$f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k) = \exp(\alpha \cdot \bar{V}_k - \beta \cdot \bar{C}_k - \gamma \cdot (1 - \bar{S}_k) + \mu \cdot \bar{D}_k), f_0 > 0 \quad (1.3)$$

где $\alpha, \beta, \gamma, \mu$ — параметры, которые определяются в соответствии с двумя критериями:

1. Среднее значение РГИ по группе здоровых некурящих лиц должно превышать среднее значение РГИ в группе курящих студентов-медиков.
2. $\rho(f^I, f^{II}) \rightarrow \max_{\alpha, \beta, \gamma, \mu}$, где $\rho(f^I, f^{II})$ — расстояние между средними значениями РГИ в группе здоровых некурящих лиц (I) и в группе курящих студентов (II), которое определяется следующим образом:

$$\rho(f^I, f^{II}) \rightarrow \max_{\alpha, \beta, \gamma, \mu} .$$

Для нахождения параметров была разработана программа на *Borland C++ Builder 6.0*. Поиск пара-

метров, удовлетворяющих заданным критериям, осуществлялся методом полного перебора при заданном шаге ($step = 0,01$), начальных и конечных значениях параметров ($\alpha_0 = \beta_0 = \gamma_0 = \mu_0 = 0, \alpha_N = \beta_N = \gamma_N = \mu_N = 100$), а также заданном типе функции. В результате работы программы была получена формула РГИ (у. е.):

$$f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k) = \exp \left(\frac{\bar{V}_k}{10^4} - \frac{1,5 \cdot \bar{C}_k}{10^2} - 10 \cdot \left(1 - \frac{\bar{S}_k}{10^2} \right) + \frac{2,2 \cdot \bar{D}_k}{10^2} \right) \quad (1.4)$$

Предполагается, что у пациента имеются никотин-ассоциированные нарушения функционального состояния ПКС, если

$$\rho(f^{sm}, f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k)) < r^{sm}, \quad r^{sm} > 0,$$

где константа r^{sm} выбирается экспериментально, а $\rho(f^{sm}, f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k))$ — расстояние от значения РГИ проверяемого человека до среднего значения РГИ по группе курящих, которое определяется следующим образом:

$$\rho(f^{sm}, f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k)) = |f^{sm} - f(\bar{V}_k, \bar{C}_k, \bar{S}_k, \bar{D}_k)|$$

Эмпирически было обнаружено, что в качестве константы r^{sm} можно рассматривать среднее квадратическое отклонение РГИ по имеющейся выборке: $r^{sm} = 0,08$. Таким образом, значение РГИ в группе курящих лиц не превышает порогового значения (рис. 1).

Исследовано влияние никотин-ассоциированного риска развития ХОБЛ на величину РГИ и его составляющие (рис. 2). Наиболее тесная связь обнаружена между риском ХОБЛ и значением РГИ. Далее по уровню значимости следовали связи со степенью переносимой кислородной десатурации гемоглоби-

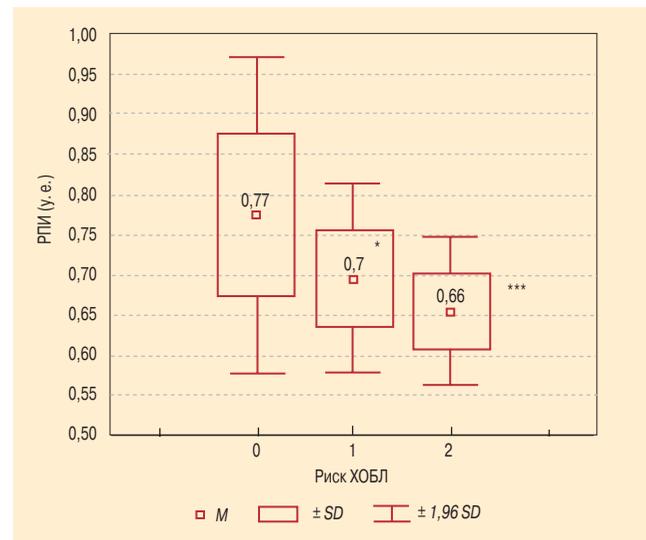


Рис. 1. Респираторно-газовый индекс в выборке в зависимости от риска ХОБЛ
Примечание: 0 — контрольная группа (КГ), 1- курящие, 2 — курящие с риском ХОБЛ, * и ** — достоверное отличие от КГ и группы курящих лиц соответственно.

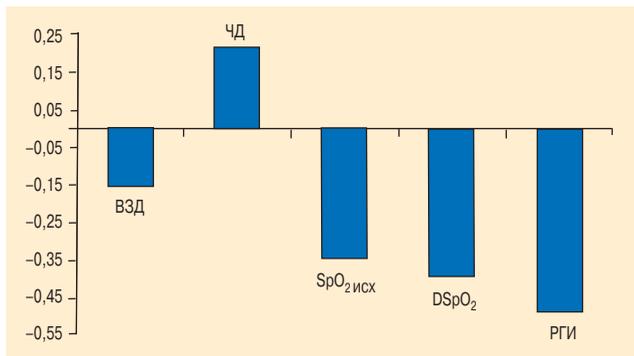


Рис. 2. Влияние никотинассоциированного риска ХОБЛ на величину РГИ и его составляющие (корреляции по Спирмену)
Примечание: ВЗД — время произвольной задержки дыхания на вдохе, ЧД — частота дыхания, DSpO₂ — абсолютная кислородная десатурация гемоглобина во время произвольной задержки дыхания; SpO₂исх — насыщение гемоглобина кислородом перед пробой с задержкой дыхания; РГИ — респираторно-газовый индекс.

на во время произвольной задержки дыхания и исходным уровнем SpO₂. Наиболее низкое значение РГИ отмечено у курящих студентов с 0 степенью тяжести ХОБЛ (рис. 1).

Выводы

1. Табакокурение — агрессивный экзогенный фактор развития ХОБЛ, инициирующий у молодых лиц даже при непродолжительном курении не достаточно эффективные механизмы адаптации (учащение ЧД, увеличение доставки кислорода кровью) и целый комплекс никотин-ассоциированных дисфункций ПКС.
2. Несмотря на полное отсутствие спирометрических нарушений и незначительные клинические проявления в виде малопродуктивного кашля, 0 степень тяжести ХОБЛ характеризуется появлением ранних дисфункций ПКС в виде никотин-ассоциированной субклинической "гипоксемии", существенным снижением способности к произвольной задержке дыхания на вдохе, значительным уменьшением степени переносимой абсолютной и относительной кислородной десатурации гемоглобина во время задержки дыхания. Дисфункции ПКС коррелируют друг с другом, важнейшими спирометрическими показателями, фактором табакокурения и наличием у значительной части курильщиков 0 степени тяжести ХОБЛ.
3. С помощью стохастических дифференциальных уравнений разработан РГИ, интегрально отражающий выраженность выявленных дисфункций пульмо-кардиальной системы, в частности, при

сочетании табакокурения и хронического кашля у лиц молодого возраста на начальных этапах развития ХОБЛ. РГИ носит неспецифический характер и его расчет с диагностической целью целесообразен в различных клинических ситуациях.

Автор выражает признательность профессору А.А.Бутову и аспиранту кафедры прикладной математики УлГУ М.А.Рудкевич за проведение математического фрагмента исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ в рамках научно-исследовательского проекта "Разработка комплексной программы раннего выявления, профилактики и минимизации последствий эпидемии табакокурения среди будущих врачей Ульяновского региона", проект 07-06-21601а/В.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких (Федеральная программа): Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–35
3. Buist S., Mapp C.E. (eds.) European respiratory monograph 25: Respiratory diseases in women. Eur. Respir. Soc. J. 2003; 8: 104.
4. Stover D.E. Women, smoking and lung cancer. Chest 1998; 113: 1–2
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop).
6. Gnoevykh V., Butov A., Rudkevich M. et al. New markers of early functional disorders in healthy smokers. Eur. Respir. J. 2004; 24 (48): 249s–250s.
7. Гноевых В.В., Горбунов В.И., Семенов В.А. и др. Медико-социальные последствия табакокурения у будущих врачей с никотинассоциированным риском развития хронической обструктивной болезни легких. Пробл. управл. здравоохран. 2006; 3: 50–56.
8. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 904–911.
9. West J.B. Respiratory physiology. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990.
10. Рудкевич М.В. Стохастическая имитационная модель одного механизма пульмо-кардиальной системы: Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Ульяновск; 2005.
11. Гноевых В.В., Рудкевич М.В. Разработка респираторно-газового индекса для экспресс-оценки обоснованности назначения лечения больным хронической обструктивной болезнью легких. Обзор. прикладн. и пром. математики 2003; 10 (1): 135–136.

Поступила 20.10.06
© Гноевых В.В., 2007
УДК 616.24-036.12-092