

УДК 612.1/8; 312.2

АЛГОРИТМ ПЕРВИЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ОДЫШКИ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ И СЕРДЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Мартыненко Т.И.^{1,2}, Параева О.С.¹, Дронов С.В.³

¹КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул»: 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт 75;

²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656099, Барнаул, пр. Ленина, 40

³ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», 656049, Барнаул, пр. Ленина, 61.

Цель исследования: усовершенствование алгоритма первичной дифференциации одышки при легочной и сердечной патологии. Исследование проведено в 2 этапа. Проведен анализ «словников одышки» 482 пациентов в возрасте от 18 до 90 лет. На I этапе обследовано 359 больных с известным диагнозом: БА - 134 (37,3%), ХОБЛ - 114 (31,8%), ХСН, не связанная с патологией легких - 111 (30,9%). Мужчин было 205 (57,1%), женщин 154 (42,9%). Сравнительный анализ частоты встречаемости фраз «словника одышки» Р.М. Simon et al. (1990) при каждой нозологической форме и ХСН и исключение из опросника характеристик, одинаково часто регистрируемых при БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких, по данным критерия Пирсона, позволили разработать модифицированный словник одышки (МСО), состоящий из 7 фраз и 6 кластеров одышки. Получена модель расчета вероятности априорного диагноза (ВАД) с использованием данных МСО и модифицированного байесовского классификатора. На II этапе проведена проверка модели ВАД с определением показателей диагностической ценности для БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких путем сравнения предварительного и заключительного диагнозов. Для этого дополнительно обследовано 123 больных (мужчин 75 (61,0%), женщин 48 (39,0%)), основной жалобой которых являлась одышка. Заполнение МСО проведено методом сплошной выборки до верификации диагноза. Последующее комплексное обследование позволило диагностировать БА у 47 (38,2%), ХОБЛ у 46 (37,4%), ХСН, не связанную с патологией легких у 30 (24,4%) респондентов.

Ключевые слова: одышка, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), модифицированный словник одышки (МСО), модель расчета вероятности априорного диагноза (ВАД).

ALGORITHM FOR PRIMARY DIFFERENTIATION OF BREATHLESSNESS IN PULMONARY AND CARDIAC DISEASE

Martynenko T. I.^{1,2}, Paraeva O.S.¹, Dronov S.V.³

¹City Hospital № 5, Barnaul, 656045, Barnaul, Zmeinogorsky tract, 75

²State Educational Institution "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 656000, Barnaul, Leninsky Prospect, 40, Russian Federation

³State Educational Institution "Altai State University" 656000, Barnaul, Leninsky Prospect, 61, Russian Federation

The aim of this study was the improvement of the algorithm for the primary differentiation of dyspnea on pulmonary and cardiac pathology. The study consisted of two stages. Presents an analysis of "vocabularies breathlessness" 482 patients aged 18 to 90 years. On stage, I examined 359 patients with a known diagnosis: BA - 134 (37.3%), COPD - 114 (31.8%), heart failure not related to lung disease - 111 (30.9%). Men was 205 (57.1%), 154 women (42.9%). Comparative analysis of the frequency of phrases «glossary dyspnea» P.M. Simon et al. (1990) for each nosological form and exclusion from the questionnaire characteristics, equally often recorded in asthma, COPD, heart failure not related to lung disease, according to Pearson, allowed to develop a modified vocabulary dyspnea (MVD), consisting of 7 phrases and 6 clusters shortness of breath. A model of calculating the probability of a priori diagnosis (PPD) using data from MVD and modified Bayesian classifier. Phase II conducted testing model PPD, the determination of its sensitivity and specificity for asthma, COPD and heart failure not related to lung disease by comparing the coincidence priori and a posteriori diagnosis. For this further examined 123 patients (75 men (61.0%), 48 women (39.0%)), which is the main complaint of shortness of breath. Filling MVD conducted by continuous sampling to verify the diagnosis - blind. Subsequent comprehensive survey allowed to diagnose asthma in 47 (38.2%), COPD in 46 (37.4%), heart failure not related to lung disease in 30 (24.4%) respondents.

Keywords: shortness of breath, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA), chronic heart failure (CHF), modified vocabulary dyspnea, model for calculating the probability of a priori diagnosis.

Одышка – это субъективное ощущение дыхательного дискомфорта человека с дыхательными ощущениями у разных больных с разными нозологическими формами [9]. Она является клиническим проявлением многих тяжелых заболеваний, из которых наиболее часто встречаются БА, ХОБЛ и ХСН [1, 5, 6]. Одышка является распространенным и изнурительным симптомом у пациентов, обратившихся за медицинской помощью [6, 8].

Инструментами для количественной оценки одышки являются разнообразные шкалы. Несмотря на впечатляющие достижения медицины, нередко возникают сложности в определении причин хронической одышки. На практике часто имеются случаи, когда тяжесть проявления одышки не соответствует объективным данным легочной или сердечной патологии [1, 2, 6]. Невысокая специфичность и полиэтиологичность факторов хронической одышки приводят к трудностям диагностики ее причин и требуют подробного, порой длительного обследования с применением дорогостоящих методик. Разработано множество шкал для количественной и качественной характеристики одышки [1, 2, 4]. Качественная характеристика одышки выполняется с помощью изучения словесных характеристик дыхательных ощущений – «языка одышки». Основателями системы вербальных характеристик диспное («языка одышки») явились Р. М. Simon et al., 1990 [10].

Шкалы, разработанные для количественной характеристики одышки, не нашли должного отражения ее качественных особенностей при различных заболеваниях – «языка одышки» [9].

Все это определяет необходимость усовершенствования ранних методов диагностики и дифференциации одышки с помощью ее качественной оценки и требует дальнейшего изучения «языка одышки». Исходя из этого, предпринята попытка дифференциальной диагностики причин одышки, используя ее качественную оценку у больных БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с патологией легких, БОЗЛ.

Целью исследования явилось усовершенствование алгоритма первичной дифференциации одышки при легочной и сердечной патологии.

Материалы и методы: Исследование когортное, сравнительное, проспективное, контролируемое, состоящее из 2 этапов, с использованием метода слепого включения на II этапе.

Представлен анализ «словников одышки» 482 больных в возрасте от 18 до 90 лет. Среди них было 359 больных с известным диагнозом, которые приняли участие в I этапе исследования: БА у 134 (37,3%), ХОБЛ у 114 (31,8%), ХСН, не связанная с патологией легких, у 111 (30,9%) пациентов. Мужчин было 205 (57,1%), женщин - 154 (42,9%). На II этапе включено 123 пациента жалобами на одышку. Мужчин было 75 (61,0%), женщин - 48 (39,0%). Последующее комплексное обследование позволило диагностировать среди них БА

у 47 (38,2%), ХОБЛ у 46 (37,4%), ХСН, не связанную с патологией легких, у 30 (24,4%) респондентов. Критериями включения пациентов на I этапе явились: установленный диагноз БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с болезнями легких, согласно международным национальными согласительным документам GINA, GOLD, ВНОК; одышка более 1 мес; возраст старше 18 лет. Основным критерием включения пациентов на II этапе была одышка, предположительно легочного или сердечного генеза. Критериями исключения пациентов на I и II этапах явились другие легочные и внелегочные причины, вызывающие одышку; психические расстройства, алкоголизм и наркомания; два и более сопутствующих заболевания.

На I этапе решено две задачи: 1. Создан МСО, состоящий из 7 фраз и 6 кластеров путем выделения статистически значимые фраз «словника одышки» Р. М. Simon et al. (1990) при одновременном сравнении заполненных «словников» больными БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких методом критерия Пирсона. Для этого осуществлено анкетирование пациентов, обратившихся с жалобами на одышку, с помощью «словника одышки» Р. М. Simon et al. (1990), включившего 15 различных качественных описаний диспноэ, сгруппированных в 8 кластеров [10]. Предлагалось без ограничения времени и числа фраз отметить в анкете фразы «словника одышки», наиболее точно отражающие их ощущения в течение последнего месяца. Проведен одновременный сравнительный анализ частоты встречаемости каждой фразы при БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких путем расчета критерия Пирсона χ^2 . Различия признавались статистически значимыми при критерии Пирсона $\chi^2 > 5,99$ [3]. Это позволило исключить фразы, встречающиеся в данном сравнении с примерно одинаковыми частотами.

Решение второй задачи осуществлено построением модели расчета ВАД на основе данных МСО и модифицированного байесовского классификатора [3].

На II этапе проведена апробация модели расчета ВАД на практике с определением показателей чувствительности и специфичности. Включение пациентов происходило последовательно слепым методом. Пациентам, обратившимся к пульмонологу, было предложено заполнить МСО. На момент анкетирования диагноз был неизвестен. С помощью модели расчета ВАД определен предварительный генез одышки. Уточнение заключительного диагноза осуществлено в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике БА, ХОБЛ, ХСН. В последующем определены чувствительность и специфичность модели расчета ВАД для каждой нозологической формы и ХСН, не связанной с патологией легких.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости отдельных фраз «словника одышки» Р. М. Simon (1990) у больных БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с патологией легких продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости 8 фраз и 2 кластеров одышки, которые были исключены из дальнейшего анализа (таблица 1).

Таким образом, решена первая задача на I этапе нашего исследования - разработан модифицированный словник одышки (МСО), состоящий из 7 фраз, частота встречаемости которых статистически достоверно различается у больных БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких (таблица 2). МСО, в отличие от «словника одышки» Р. М. Simon (1990), состоит из 6 кластеров и 7 фраз, которые характеризуют все основные качественные параметры одышки у больных БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких. Для каждого кластера типичной стала одна фраза, за исключением кластера «неглубокое дыхание», который характеризуется двумя фразами. Из МСО были исключены два кластера: «частоты» и «нехватки воздуха» и три относящиеся к ним фразы.

Сравнение языка одышки у больных БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с патологией легких

Кластеры одышки (Simon et al, 1990) [10]	Фразы одышки (Simon et al, 1990) [10]	Заболевания						$\chi^2 >$ 5,99
		ХОБЛ (n = 114)		БА (n = 134)		ХСН (n = 111)		
		абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	
Частота	Я ощущаю свое частое дыхание*	56	49,0	68	51,0	41	37,0	5,33
Выдох	Я не могу выдохнуть до конца	63	55,0	67	50,0	34	31,0	15,36
Неглубокое дыхание	Мне трудно сделать вдох	42	37,0	79	59,0	41	37,0	16,51
	Я не могу сделать глубокого вдоха	55	48,0	72	54,0	38	34,0	9,64
	Мое дыхание поверхностное*	51	45,0	73	54,0	45	41,0	5,1
Работа/усилие	Я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать	51	45,0	71	53,0	29	26,0	18,46
	Мое дыхание нуждается в более напряженной работе*	44	39,0	46	34,0	36	32,0	1,0
Удушье	Я чувствую, как я задыхаюсь*	57	50,0	75	56,0	46	41,0	5,14
	Я чувствую, как мое дыхание останавливается	34	30,0	52	39,0	24	22,0	8,49
Нехватка воздуха	Я чувствую, что мне не хватает воздуха*	77	68,0	85	63,0	61	55,0	3,94
	Я чувствую, что нуждаюсь в еще большем дыхании*	53	46,0	57	43,0	48	43,0	0,43
Сжатие	Моя грудь стеснена	36	32,0	59	44,0	33	30,0	6,62
	Моя грудь сдавлена*	41	36,0	53	40,0	39	35,0	0,59
Тяжесть	Мое дыхание тяжелое	67	59,0	88	66,0	40	36,0	22,82
	Я чувствую свое трудное дыхание*	60	53,0	69	51,0	43	39,0	5,45

Примечание:* - частота встречаемости фразы при БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с патологией легких статистически недостоверна

Модифицированный словник одышки

Кластеры	Фразы
I. Выдох	1. Я не могу выдохнуть до конца
II. Неглубокое дыхание	2. Мне трудно сделать вдох, 3. Я не могу сделать глубокого вдоха,
III. Работа/усилие	4. Я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать
IV. Удушье	5. Я чувствую, как мое дыхание останавливается
V. Сжатие	6. Моя грудь стеснена
VI. Тяжесть	7. Мое дыхание тяжелое

Решена вторая задача на I этапе – построена модель расчета ВАД для определения нозологической причины одышки на основе модифицированного байесовского классификатора [3]. Расчеты модели ВАД производятся вручную, кроме того разработана компьютерная программа расчета. С целью построения прогностической функции

рассчитана вероятность наличия нозологической формы (НФ) $L_i = B_i - \sum_{j=1}^7 A_{ij} a_j$,

где B_i - абсолютные постоянные, рассчитанные с применением байесовской статистики, основанной на данных исследования, при этом $B_1 = 6,35$, $B_2 = 5,23$, $B_3 = 3,69$

a_j - один из 7 индикаторов модифицированного словника одышки: $a_j = 0$ - если фраза отсутствует в МСО при данной НФ; $a_j = 1$ - если фраза присутствует в МСО при данной НФ.

Коэффициенты A_{ij} заданы в таблице 3.

Таблица 3

Коэффициенты байесовского классификатора

Фразы (a_j)	Коэффициенты диагноза (A_{ij})		
	$i=2$ БА	$i=1$ ХОБЛ	$i=3$ ХСН
1. Я не могу выдохнуть до конца	0	0,21	-0,82
2. Мне трудно сделать вдох	0,36	-0,54	-0,54
3. Я не могу сделать глубокого вдоха	0,15	-0,07	-0,65
4. Я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать	0,12	-0,21	-1,04
5. Я чувствую, как мое дыхание останавливается	-0,46	-0,86	-1,29
6. Моя грудь стеснена	-0,24	-0,77	-0,86
7. Мое дыхание тяжелое	0,65	0,35	-0,57

В качестве диагноза выбирается тот, у которого число L_i оказалось меньшим. Введены обозначения: БА будет соответствовать L_1 и B_1 , ХОБЛ - L_2 и B_2 , ХСН - L_3 и B_3 , БОЗЛ - L_4 . Принципиальным явилось возможность отличия одышки при бронхообструктивных заболеваниях (БОЗЛ) и ХСН, не связанной с патологией легких,

иными словами, одышку легочного и сердечного генеза. БОЗЛ обозначены L_4 и явились суммой БА и ХОБЛ, или L_1 и L_2 .

С целью иллюстрации применения модели ВАД в клинической практике приводим следующий пример. Пациент, страдающий одышкой предположительно легочного или сердечного генеза, в предложенном МСО отметил следующие фразы: «я не могу выдохнуть до конца», «мне трудно сделать вдох», «я вынужден прикладывать дополнительное усилие, чтобы дышать».

По результатам приведенной методики вероятность априорного диагноза

$$L_1 = 6,35 - (0 \times 1 + 0,36 \times 1 + 0,15 \times 0 + 0,12 \times 1 - 0,46 \times 0 - 0,24 \times 0 + 0,65 \times 0) = 5,87 \text{ или БА} = 5,87,$$

$$L_2 = 5,23 - (0,21 \times 1 - 0,54 \times 1 - 0,07 \times 0 - 0,21 \times 1 - 0,86 \times 0 - 0,77 \times 0 + 0,35 \times 0) = 5,77 \text{ или ХОБЛ} = 5,77,$$

$$L_3 = 3,69 - (-0,82 \times 1 - 0,54 \times 1 - 0,65 \times 0 - 1,04 \times 1 - 1,29 \times 0 - 0,86 \times 0 - 0,57 \times 0) = 6,05 \text{ или ХСН} = 6,05.$$

Таким образом, у данного пациента с учетом сочетания указанных им фраз МСО, наиболее вероятной причиной одышки является ХОБЛ.

II этап исследования заключался в апробации разработанной модели ВАД в реальной клинической практике. МСО заполнили 123 пациента с жалобой на одышку, предположительно легочного или сердечного генеза. В последующем, после комплексного обследования, заключительный (апостериорный) диагноз ХОБЛ установлен у 46 (37,4%) пациентов, БА - у 47 (38,2%), ХСН, не связанной с патологией легких - у 30 (24,4%) человек.

При сопоставлении предварительного и заключительного диагнозов установлено, что в группе больных БА совпадение априорного и апостериорного диагнозов отмечено у 32 из 43 пациентов, при ХОБЛ - у 22 из 39 больных, при ХСН - у 24 из 41 больных (таблица 4).

Таблица 4

Распределение пациентов (в абс. числах) по нозологическим формам с использованием априорного и апостериорного диагнозов

Диагноз Априорный	Апостериорный			Всего
	БА	ХОБЛ	ХСН	
ХОБЛ	12	22	5	39
БА	32	10	1	43
ХСН	3	14	24	41
Всего	47	46	30	123

Анализ сопоставления априорного и апостериорного диагнозов продемонстрировал, что истинно положительные (ИП) результаты модели ВАД при БА получены у 32 из 47 (68,1%) пациентов, истинно отрицательные (ИО) – у 65 из 76 (85,5%). При ХОБЛ ИП результаты были у 22 из 46 (47,8%) больных, ИО – у 60 из 77 (77,9%) пациентов. При ХСН ИП результаты определены у 24 из 30 (80,0%), ИО – у 76 из 93 (81,7%) пациентов. При БОЗЛ ИП результаты получены у 76 из 93 (81,7%), ИО – у 24 из 30 (80,0%) больных.

Тестирование модели ВАД у пациентов с неверифицированной одышкой легочного или сердечного генеза продемонстрировало, что она высокочувствительна и высокоспецифична была в диагностике БА- 68,1% и 85,5%, соответственно, БОЗЛ - 81,7% и 80,0%, соответственно, ХСН - 80,0% и 81,7%, соответственно. Выявлена ее умеренная чувствительность (47,8%) и высокая специфичность (77,9%) для диагностики ХОБЛ (таблица 5).

Таблица 5

Эффективность модели ВАД для верификации генеза одышки

Критерии эффективности (в %)	Заболевания			
	БОЗЛ			ХСН
	Всего	БА	ХОБЛ	
Чувствительность	81,7	68,1	47,8	80,0
Специфичность	80,0	85,5	77,9	81,7

Адекватность лечения одышки зависит от того, какими возможными инструментами обладает врач для ее дифференциальной диагностики.

Одним из инструментов, который применялся для описания одышки, являлся «словник одышки», состоящий из 15 различных описаний ее ощущений [10]. Он помогал у больных с конкурентными заболеваниями выделить то состояние, которое вносит наибольший вклад в дыхательный дискомфорт больного [9]. Но эта диагностика базировалась лишь на основании выявления одной характеристики одышки. По данным С. Ю. Чикиной и Н. В. Трушенко, чувствительность и специфичность ощущения «сжатие грудной клетки» для БА составили 86% и 69%, соответственно, а для ХОБЛ - 7% и 64%, соответственно. Другое описание – «я не могу сделать глубокий вдох» - достаточно специфично для ХОБЛ (72%) и менее для БА (61%), но имеет низкую чувствительность для обоих заболеваний (37% и 50%, соответственно) [7].

Впервые предпринят комплексный подход для определения характерных паттернов качественных характеристик одышки при БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с патологией легких, БОЗЛ. Проведена дифференциальная диагностика генеза одышки. Путем сравнения частоты встречаемости отдельных фраз «словника одышки» при БА, ХОБЛ, ХСН и исключения из опросника фраз, имеющих одинаковую частоту при этих заболеваниях, получен МСО, состоящий из 7 фраз, соответствующих 6 кластерам качественной характеристики одышки. Сокращение анкеты почти в 2 раза значительно упрощает общение с пациентом, уменьшает длительность визита, повышает приверженность больных к обучению, лечению, самоконтролю. МСО явился основой для создания модели ВАД, которая

позволяет врачу уже при первом общении с пациентом определить априорный диагноз, как причину одышки в данной конкретной клинической ситуации. МСО и модель ВАД – главные составляющие алгоритма для дифференциальной диагностики одышки у больных БА, ХОБЛ, ХСН, не связанной с патологией легких, а так же в целом БОЗЛ для ранней верификации диагноза на этапе, предшествующем специализированным клинико-лабораторным, инструментальным методам исследования.

Заключение. Путем проведения сравнительного изучения частоты встречаемости и различных сочетаний фраз словника одышки при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности, не связанной с патологией легких выявлено, что «язык одышки» специфичен для бронхообструктивных заболеваний легких и хронической сердечной недостаточности, не связанной с патологией легких, а также для различных нозологических форм – бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Разработан МСО путем исключения из «словника одышки» Р. М. Simon et al., 1990 фраз, одинаково часто встречающихся у больных БА, ХОБЛ и ХСН, не связанной с патологией легких. МСО является более лаконичным и требует меньшее количество времени и усилий для его заполнения. Он явился основой для создания модели расчета ВАД. МСО и модель расчета ВАД - новые инструменты для дифференциальной диагностики одышки у больных БА, ХОБЛ, ХСН и БОЗЛ. Они просты, доступны и надежны у пациентов с неverified сердечной или легочной причиной одышки на этапе, предшествующем клинико-лабораторным, инструментальным исследованиям.

Список литературы

1. Абросимов В. Н. Одышка // Респираторная медицина. Руководство в 2-т./ Под ред. А. Г. Чучалина. М.: GEOTAR-Медиа, 2007.-Т.1.-С. 407-418.
2. Авдеев С. Н. Диспное: механизмы, оценка, терапия // Consilium medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. — 2004. — Том 6, N 4 . — С. 228-232.
3. Дронов, С.В. Многомерный статистический анализ / С.В. Дронов. – Барнаул, 2006. – 220с.
4. Кароли Н. А. Качественная и количественная оценка одышки у больных с респираторными заболеваниями / Кароли Н. А., Цыбулина А. В., Ребров А. П.// Дыхание. Пульмонология и оториноларингология. – 2013 - № 3.- С 4-7.
5. Овчаренко, С.И. На приеме больной ХОБЛ. Одышка / С.И. Овчаренко, В.В. Самойленко. – М., 2005. – С.1-5.

6. Сидоренко Г.И. Дискуссионные аспекты в проблеме сердечной недостаточности/ Сидоренко Г.И., Комисарова С.М.//Кардиология.- 2009.- №5. – С. 61-63.
7. Чикина С. Ю. Ш. Как понять «язык одышки»? / Чикина С.Ю., Трушенко Н.В.// Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. - № 4.- С. 35-37.
8. Чучалин А.Г. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний/ Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н., Котляров С.Н., Мартынов А.В.//Пульмонология.- 2010.- №2. - С. 56 – 61.
9. Parshall M.B. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea./ Parshall M.B., Schwartzstein R.M, Adams L., Banzett R.B., Manning H.L., Bourbeau J., Calverley P.M., Giff A.G., Harver A, Lareau S.C., Mahler D.A., Meek P.M., O'Donnell D.E. //Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(4): 435.
10. Simon, P.M. Distinguishable sensations of breathlessness in normal volunteers / P.M. Simon, R.M. Schwartzstein, J.W. Weiss et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – Vol.140. – P.1021-1027.

Рецензенты:

Цеймах Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул.

Сметанин А.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии, ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России, г. Барнаул.