

На правах рукописи

Вершинина Мария Вячеславовна

**БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ:
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.25 – пульмонология

14.01.04 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Санкт-Петербург

2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Гринберг Лев Моисеевич, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор;

Нечаева Галина Ивановна, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор.

Официальные оппоненты:

1. **Мазуров Вадим Иванович**, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор;
2. **Авдеев Сергей Николаевич**, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, д.м.н., профессор;
3. **Харитонов Михаил Анатольевич**, заместитель главного пульмонолога Министерства обороны Российской Федерации, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, д.м.н., профессор.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится "___" _____ 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного Совета Д.208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, зал заседаний Ученого Совета, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 и на сайте <http://spb-gmu.ru>.

Автореферат разослан "___" _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Генетически детерминированные поражения легких представляют собой одну из наиболее сложных проблем современной пульмонологии. Среди многообразия генетически детерминированных заболеваний значительное место принадлежит наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ). Моногенные варианты ННСТ являются относительно редкой патологией, так, например, частота встречаемости синдрома Марфана не превышает 1:10000 (Pearson G.D. et al., 2008). В то же время, ННСТ полигенно-мультифакториальной природы, за которыми прочно закрепился термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ), распространены очень широко. По данным ряда авторов распространенность ДСТ в популяции колеблется от 8-9% до 26-30% (Нечаева Г.И., 2002; Викторова И.А., 2004; Кадурина Т.И., 2009).

Клиническая гетерогенность ДСТ, связанная с полигенным типом наследования, определяет востребованность научно обоснованных унифицированных подходов к ведению пациентов врачами различных специальностей. Традиционно внимание исследователей привлекают проявления ДСТ, обусловленные структурно-функциональными изменениями со стороны сердца и сосудов (Земцовский Э.В., 2009). Особенности поражения респираторной системы при ДСТ изучены в гораздо меньшей степени.

В Российских рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов «Наследственные нарушения соединительной ткани» пересмотра 2012 года были выделены висцеральные диагностические критерии ДСТ, отражающие структурные изменения дыхательных путей и паренхимы легких: трахеобронхомегалия и трахеобронхомаляция, апикальные буллы, трахеобронхиальная дискинезия. В отличие от таких ярких проявлений ДСТ как пролапсы клапанов сердца, гипермобильность суставов или деформации грудной клетки и позвоночника бронхолегочные проявления ДСТ диагностируются относительно редко, что создает ложное представление о малой значимости поражения бронхолегочной системы при ДСТ для реальной клинической практики. При этом недооценивается тот факт, что состояние бронхолегочной системы у пациента с ДСТ определяется не только морфофункциональными изменениями собственно органов дыхания, но и другими фенотипическими и висцеральными проявлениями (костными, мышечными, сердечно-сосудистыми и др.). Все проявления ДСТ находятся в сложном взаимодействии между собой, а также модифицируют течение инфекционных и неинфекционных заболеваний, которые, в свою очередь, вновь оказывают влияние на состояние органов дыхания (Яковлев В.М., 2004). Можно предположить, что комплексное воздействие различных проявлений ДСТ изменяет условия работы органов дыхания и модифицирует факторы риска приобретенных заболеваний даже в случае отсутствия диагностических бронхолегочных критериев.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются описания патологии органов дыхания при дифференцированных вариантах ДСТ, таких как синдром Марфана и Элерса-Данло. При целенаправленной диагностике примерно у 25% пациентов с

моногенными синдромами были выявлены различные варианты поражения бронхолегочной системы (Dowton S.B. et al., 1996; Шахназарова М.Д., 2005; Corsico A.G. et al., 2014). Обследование пациентов с недифференцированными вариантами ДСТ также подтвердило более высокую, чем в общей популяции, частоту встречаемости буллезной эмфиземы, осложняющейся спонтанным пневмотораксом (СП) (Василенко Г.П., 2000; Говорова С.Е., 2012; Беляева И.В., 2014), трахеобронхиальной дискинезии (Кучмаева Т.Б., 2008), бронхоэктазов и пороков развития легких (Рутенко Н.А., 2010). Были продемонстрированы особенности кардиореспираторной системы и состояние функции внешнего дыхания при различных вариантах нарушения геометрии грудной полости (Морозов С.Л., 2008). Изучены некоторые особенности хронических заболеваний органов дыхания, развивающихся у пациентов с ДСТ, такие как обструктивный бронхит у детей и взрослых (Нестеренко З.В., 1999; Хоменя А.А., 2008), внебольничная пневмония, туберкулез легких (Васнева С.Е., 2005), бронхиальная астма (Друк И.В., 2002).

Следует отметить, что работы исследователей носят разрозненный, а иногда и противоречивый характер, возможно поэтому концепция ДСТ до сих пор не нашла должного понимания среди специалистов по респираторной медицине. Основной методологической проблемой является отсутствие единых терминологических и классификационных подходов, в результате чего данные, полученные исследователями, оказываются несопоставимы между собой.

В настоящее время в литературе нет однозначных данных о распространенности признаков поражения органов дыхания среди пациентов с ДСТ, не выделены ведущие клинические и рентгенологические синдромы, нет единых диагностических алгоритмов, не определены подходы к ведению пациентов. Решение этих задач возможно только в результате системного анализа данных, полученных при максимально полном комплексном обследовании сопоставимых групп пациентов. Проведение подобного рода исследований позволит преодолеть неопределенность и несогласованность подходов к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани и в то же время заложит основу для разработки новых доказательных методов лечения и реабилитации пациентов.

Таким образом, выделение понятия «бронхолегочный синдром», отражающего комплексное воздействие различных проявлений ДСТ на систему органов дыхания, позволит обосновать диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов, обеспечить преемственность между специалистами и, в итоге, улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ДСТ.

Цель исследования

Разработка диагностического подхода и обоснование персонифицированной терапевтической тактики оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочным синдромом при дисплазии соединительной ткани для повышения эффективности лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий.

Задачи исследования

1. На основе анализа клинико-функциональных, анамнестических, рентгенологических и молекулярно-генетических данных, полученных при обследовании пациентов молодого возраста, сформулировать понятие и определить частоту встречаемости бронхолегочного синдрома при ДСТ;
2. Определить роль эндогенных и экзогенных факторов риска в формировании бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ, выделить и дать клинико-патогенетическую характеристику клинических вариантов бронхолегочного синдрома;
3. Уточнить значение наследственных нарушений соединительной ткани в генезе первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста на основе анализа распространенности фенотипических критериев ДСТ и исследования генетических полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) ММП1 (-1607insG), ММП9 (С-1562Т), ММП12 (А-82G), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП) ТИМП1 (С536Т), а также полиморфных локусов генов PIZ (Glu342Lys) и PIS (Glu264Val);
4. Оценить особенности течения и установить прогностические факторы рецидивирования первичного спонтанного пневмоторакса у лиц с ДСТ;
5. Уточнить морфологические изменения легких и плевры у пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ и первичным спонтанным пневмотораксом по данным резекций легких;
6. Выявить возможные закономерности формирования эмфиземы легких у лиц молодого возраста с ДСТ на основе клинико-морфологических сопоставлений;
7. Разработать и оценить эффективность технологии медицинской реабилитации, а также уточнить принципы профилактики при бронхолегочном синдроме для лиц с ДСТ.

Научная новизна

Основные результаты данного исследования являются приоритетными. Впервые на основе анализа клинико-функциональных, анамнестических, рентгенологических и молекулярно-генетических данных, полученных при обследовании репрезентативной выборки пациентов молодого возраста, сформулировано понятие и определена частота встречаемости бронхолегочного синдрома при ДСТ как совокупности клинических и параклинических симптомов, отражающих воздействие различных проявлений ДСТ на систему органов дыхания.

Впервые у лиц молодого возраста с ДСТ определена частота встречаемости и дана характеристика таких факторов риска развития хронической бронхолегочной патологии как курение, острые респираторные инфекции, оказание респираторной поддержки в периоде новорожденности, изменения вегетативного тонуса, особенности психоэмоционального состояния, носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG), ММП9 (С-1562Т).

Впервые определены и апробированы классификационные подходы, позволившие выделить бронхитический, буллезный, торакодиафрагмальный и гипервентиляционный клинические варианты бронхолегочного синдрома и дать их клинко-патогенетическое описание с учетом предиктивного значения различных экзогенных и эндогенных факторов.

Впервые посредством высокоразрешающих методов определена рентгенологическая семиотика бронхолегочного синдрома при ДСТ, в том числе уточнена частота встречаемости буллезной эмфиземы у лиц молодого возраста с ДСТ.

Приоритетными являются данные о том, что не менее 75% пациентов с первичным СП имеют признаки недифференцированной ДСТ, преимущественно выраженной (прогностически неблагоприятной) формы, а также более высокую частоту встречаемости носительства мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG), ММП9 (С-1562Т). Впервые показано отсутствие клинически значимых ассоциаций между фактом возникновения первичного СП и носительством мутантных аллелей генов системы антипротеазных ингибиторов PIZ и PIS. Впервые рассчитан риск возникновения и рецидивирования первичного СП в зависимости от наличия фенотипических и молекулярно-генетических критериев ДСТ.

Впервые морфологические изменения в резектатах легких у пациентов с первичным СП были изучены и сопоставлены с клиническими данными с позиций наследственного поражения соединительной ткани. Изучение клинко-морфологических параллелей позволило уточнить патогенетические механизмы формирования различных видов эмфиземы легких у пациентов с ДСТ и впервые доказать этиологическую значимость ДСТ в становлении и развитии буллезной эмфиземы легких и первичного СП у лиц молодого возраста. Впервые были установлены клинические, рентгенологические и морфологические эквиваленты эпизода СП, не диагностированного ранее вследствие малосимптомного или бессимптомного течения.

Являются приоритетными данные об особенностях этиологических факторов, механизмов становления, а также клинко-функциональных и рентгенологических проявлениях хронического бронхита и эмфиземы у лиц молодого возраста с ДСТ.

Впервые факторы, определяющие реабилитационный потенциал пациентов с ДСТ, определены в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома, что позволило разработать, апробировать и доказать эффективность персонализированной технологии медицинской реабилитации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационное исследование представляет собой научную концепцию, в основе которой лежит оригинальная гипотеза, предлагающая новую трактовку дефиниции «бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани» и расширяющая традиционные представления о влиянии наследственно обусловленных нарушений соединительной ткани на состояние респираторной системы. Полнота концепции обеспечивается построением системы классификации, охватывающей все аспекты рассматриваемой проблемы.

Положения предложенной научной концепции позволяют выявить и объяснить противоречия современного состояния вопроса, разработать единые методологические подходы и обеспечить сопоставимость результатов теоретических и эмпирических методов исследования.

Для оценки состояния респираторной системы результативно применен комплекс клинических, функциональных, рентгенологических, лабораторных, молекулярно-генетических и математических методов, позволяющий учесть все многообразие проявлений наследственных нарушений соединительной ткани и установить причинно-следственные связи между изучаемыми явлениями.

Определены особенности и выявлены закономерности становления различных клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ, составившие методологическую основу для построения персонифицированной диагностической и терапевтической тактики.

Сопоставление клинических данных и результатов морфологического исследования резектатов легочной ткани, позволило уточнить этиологию и патогенез различных видов эмфиземы легких у лиц молодого возраста. Получены доказательства этиологической значимости наследственных нарушений соединительной ткани в генезе СП у лиц молодого возраста, что может существенно изменить представления научной общественности о первичном (идиопатическом) характере данного состояния.

В практической деятельности основные положения исследования могут быть востребованы врачами-терапевтами, врачами общей практики, врачами-пульмонологами и торакальными хирургами при оказании первичной и специализированной медицинской помощи пациентам с ДСТ, обеспечивая оптимальную тактику ведения пациентов и преемственность между врачами различных специальностей. Полученные результаты обосновывают направления скринингового обследования пациентов с ДСТ для выявления и коррекции факторов риска, а также для диагностики субклинических форм поражения органов дыхания. Наличие фактических данных, подтверждающих роль ДСТ в определении прогноза возникновения и рецидивирования первичного СП, позволяет рассчитать индивидуальный риск, который целесообразно учитывать при выборе метода хирургического пособия в конкретной клинической ситуации. На основе теоретических положений концепции разработана и успешно апробирована технология медицинской реабилитации, включающая типовые программы для каждого клинического варианта бронхолегочного синдрома и обеспечивающая персонифицированный подход к процессу лечения пациентов с ДСТ. Практические рекомендации, разработанные на основе теоретических положений концепции и результатов эмпирических методов исследования, внедрены в деятельность лечебных и образовательных учреждений Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой научное исследование, в котором решается проблема повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочным синдромом при ДСТ за счет разработки

принципов диагностики и обоснования персонифицированной терапевтической тактики.

Объектом исследования является бронхолегочный синдром у пациентов с ДСТ. Предметом исследования послужили: клиничко-функциональные, рентгенологические, молекулярно-генетические, морфологические проявления бронхолегочного синдрома при ДСТ; экзогенные и эндогенные факторы, участвующие в формировании бронхолегочной патологии при ДСТ; классификационные подходы; особенности клинических проявлений выделенных вариантов; предиктивные факторы механизмы становления клинических вариантов; персонифицированный подход к диагностике и реабилитации; направления профилактических мероприятий.

Гипотеза исследования: бронхолегочный синдром при ДСТ не ограничивается клиническими проявлениями нарушения структуры и функции соединительной ткани органов дыхания, но представляет собой совокупность клинических и параклинических симптомов, отражающих комплексное воздействие различных проявлений ДСТ на систему органов дыхания. Структуризация составляющих бронхолегочного синдрома позволяет дифференцированно изучить механизмы формирования патологии органов дыхания, в том числе, посредством клиничко-морфологических сопоставлений, уточнить роль ДСТ в этиопатогенезе буллезной эмфиземы и первичного СП у лиц молодого возраста, а также разработать персонифицированный подход к реабилитации пациентов.

Для решения поставленных задач были использованы как универсальные методы научного познания (анализ, синтез, индукция, моделирование и др.), так и эмпирические методы в виде наблюдения, описания и измерения.

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхолегочный синдром при ДСТ представляет собой совокупность клинических и параклинических симптомов, отражающих комплексное воздействие различных проявлений ДСТ на систему органов дыхания.
2. Проявления бронхолегочного синдрома определяются наличием эндогенных и экзогенных факторов риска, что позволяет выделить клинические варианты синдрома и дать их клиничко-патогенетическую характеристику.
3. Субплевральные воздушные полости (буллы и/или блебы) диагностируются у 25% лиц мужского пола с признаками ДСТ, ассоциируются с генетическими факторами, в частности, с носительством мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1(-1607insG) и ММП9(C-1562T) и являются причиной развития не менее 75% всех случаев первичного спонтанного пневмоторакса в популяции. Спонтанный пневмоторакс у лиц с ДСТ характеризуется склонностью к рецидивирующему течению, в том числе при отсутствии явных клинических проявлений пневмоторакса.
4. Для лиц с ДСТ курение табака, изначально являющееся попыткой компенсации проявлений психоэмоционального дисбаланса и вегетативных нарушений, характеризуется более высокой степенью никотиновой зависимости и низкой мотивацией к отказу от курения и приводит к развитию хронического бронхита и центриацинарной эмфиземы с

функциональными признаками ранних стадий бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции уже в молодом возрасте при небольшом анамнезе курения.

5. Выделение клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ позволяет персонализированно применять методы медицинской реабилитации и профилактики, обеспечивая значительный резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность исследования определяется дизайном исследования с точно сформулированными критериями включения и невключения, репрезентативностью выборки, наличием групп сравнения. Использовались адекватные современные методы исследования, проводилась корректная статистическая обработка данных с использованием современных компьютерных программ на сертифицированном оборудовании.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены более чем на 30 конференциях, в том числе на I Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2005), XVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания / II Конгрессе Евроазиатского респираторного общества (Санкт-Петербург, 2006), VII Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2006), III Конгрессе Евроазиатского респираторного общества (Астана, Казахстан, 2007), II Всероссийской конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2007), XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008), XIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009), XX Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010); XVIII Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), VI Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2011), 21-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, Нидерланды, 2011), XXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Уфа, 2011), 22-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Вена, Австрия, 2012); XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2012), 23-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Барселона, Испания, 2013); XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2013); IV Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), XXIV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); V Всероссийской конференции с международным участием «Пути совершенствования оказания медицинской помощи детям с дисплазией соединительной ткани» (Санкт-Петербург, 2014); IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014); VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани»

(Омск, 2015); 25-м Конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, Нидерланды, 2015).

Апробация диссертации состоялась 11 июня 2015 года на совместном заседании кафедр внутренних болезней и семейной медицины ПДО, внутренних болезней и поликлинической терапии, госпитальной терапии с курсом эндокринологии, факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, пропедевтики внутренних болезней, фтизиатрии и фтизиохирургии, патологической анатомии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 46 работ, в том числе 24 статьи в журналах, входящих в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук» (индекс Хирша 7,0).

Результаты исследования внедрены в практику ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, БУЗОО ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Клиники ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы исследования использованы при составлении Российских клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов «Наследственные нарушения соединительной ткани» пересмотра 2009 года (член рабочей группы), клинических рекомендаций для врачей общей практики (семейных врачей) «Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани» (гриф УМО 17-28/504-g от 04.08.08).

Подготовлены и изданы (в соавторстве): монография «Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков» (UNESCO, Союз педиатров России, 2009), глава «Дисплазия соединительной ткани в практике терапевта и педиатра» в монографии «Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей» (Санкт-Петербург, 2008), методические рекомендации для врачей «Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи» (Москва, Российское научное медицинское общество терапевтов, 2013), учебное пособие для системы послевузовской подготовки врачей «Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2011, гриф УМО № 17-29/511 05.12.2011), практическое руководство для врачей «Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани» (Москва, 2011).

Получено разрешение на применение новой медицинской технологии «Оказание лечебно-профилактической помощи пациентам с дисплазией соединительной ткани в условиях специализированного центра» (разрешение на применение ФС № 2010/240 от 24.06.2010 г.). Получено свидетельство на интеллектуальный продукт «Программа по преодолению курения табака у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани» (№ 72200800041 от 21.08.2008).

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней и семейной медицины ПДО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава

России, а также на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационной работы автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и определении гипотезы исследования, самостоятельно осуществлял выбор методологии и дизайна, проводил литературный и патентный поиск, принимал участие в организации и проведении всех этапов работы, включая выполнение диагностических и терапевтических методик. Автором проведены сбор и систематизация первичных клинических материалов, а также статистическая обработка полученных данных, описание результатов, подготовка материалов к публикации, апробация результатов исследования на конференциях и конгрессах.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и четырех приложений. Диссертация изложена на 279 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 50 рисунками. Библиографический указатель включает 331 источник, в том числе 166 публикаций зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн и методы исследования

Для решения поставленных задач было запланировано три этапа исследования (рисунок 1). Программа исследования была одобрена локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

Объекты и протоколы этапов исследования

Первый этап. Выделение клинических вариантов на основе кластеризации клинико-функциональных, анамнестических, рентгенологических, молекулярно-генетических составляющих бронхолегочного синдрома у лиц молодого возраста с ДСТ.

Данная часть работы осуществлена на базе отделения общей врачебной практики Клиники ОмГМУ. Ряд показателей изучался в ходе скринингового обследования 1250 студентов в возрасте 18-22 лет. Затем в соответствии с критериями включения и исключения были сформированы группы наблюдения: основная группа – 305 человек с установленным диагнозом ДСТ, группа сравнения – 320 человек без признаков ДСТ.

Критерии включения: возраст 18-22 года; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: острые или хронические заболевания, прямо или косвенно влияющие на результаты исследования; указания в анамнезе на наличие психических расстройств психотического уровня и патологических зависимостей за исключением табакокурения; наличие противопоказаний к функциональным методам исследования; беременность и период лактации.

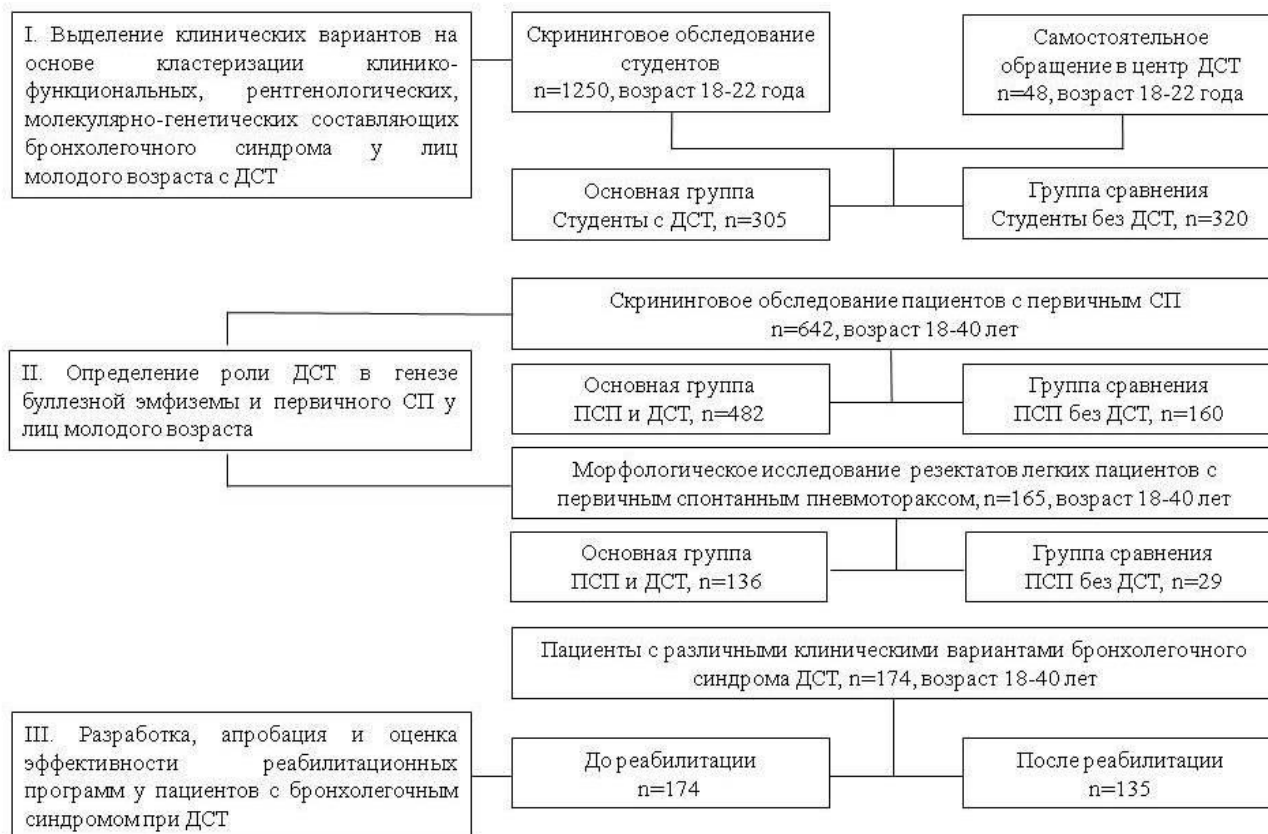


Рисунок 1 - Блок-схема программы исследования

Вопрос о наличии либо отсутствии ДСТ решали в соответствии с алгоритмом, предполагающим суммирование прогностических коэффициентов каждого выявленного признака ДСТ. При достижении диагностического порога от 17 до 23 баллов диагностировали маловыраженные (прогностически благоприятные) варианты ДСТ, при значении порога более 23 баллов диагностировали выраженные (прогностически неблагоприятные) варианты ДСТ.

Частота встречаемости табакокурения среди студентов 1 курса оценивалась методом анонимного анкетирования. Изучение статуса курения включало в себя оценку индекса курения, степени никотиновой зависимости, мотивации к курению и мотивации к отказу от курения. Для активного выявления симптомов заболеваний органов дыхания проводилось анкетирование по опроснику ECSC для диагностики хронического бронхита и опроснику ECRHS для выявления бронхообструктивных заболеваний. Диагностика гипервентиляционного синдрома осуществлялась на основании Наймигенского опросника.

Оценка вегетативного тонуса проводилась на основании таблиц, регистрирующих субъективные и объективные показатели по Вейну с учетом значений коэффициента Хильденбрандта. Для оценки психоэмоционального состояния использовались тест Спилбергера-Ханина, опросник САН, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS. О комплаентности пациентов судили по результатам шкалы Мориски-Грин. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36.

Концентрация альфа1-антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови определялась методом жидкофазной иммунопреципитации (TURBOX@альфа1-антитрипсин). Для интегральной оценки активности процессов свободнорадикального окисления использовали определение показателей общей окислительной способности (ООС) и общей антиоксидантной способности (ОАС) с помощью микропланшетного колориметрического теста («Labor Diagnostika Nord GmbH», Германия). Исследование полиморфноядерной нейтрофильной эластазы и интерлейкина 8 (ИЛ-8) в индуцированной мокроте выполнялось методом иммуноферментного анализа при помощи наборов «BMS269 human elastase ELISA» и «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ».

Для молекулярно-генетического исследования распределения аллельных вариантов детерминант генов матриксных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG), ММП9 (C-1562T), ММП12 (A-82G), ингибитора матриксных металлопротеиназ ТИМП1 (C536T), а также генов PIZ (Glu342Lys) и PIS (Glu264Val) после выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось две параллельных реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров («SNP-экспресс», ООО НПФ «Литех», Россия). ПЦР проводили на амплификаторе "Терцик" ("ДНК-Технология", Россия) в стандартных условиях. Для анализа рестрикционных смесей применяли метод горизонтального электрофореза в 3%-м агарозном геле с бромистым этидием. Результаты анализировались с помощью видеосистемы для регистрации гелей "DNA Analyzer" (ООО НПФ «Литех», Россия).

Оценка одышки осуществлялась с помощью шкалы MRC в баллах от 0 до 4. Для определения переносимости физических нагрузок проводился тест с 6-минутной ходьбой по общепринятой методике. Для оценки эффективности реабилитационных программ применялся велоэргометрический тест PWC150.

Исследование функциональных показателей внешнего дыхания выполнялось методом спирографии с регистрацией кривой «поток-объем» и бодиплетизмографии с последующей компьютерной обработкой результатов («MicroLAB», «Lassamed», Великобритания; MasterScreen-Body, Erich Jaeger GmbH, Германия). Оценка силы дыхательных мышц проводилась путем измерения максимальных статических уровней давления в полости рта в момент максимального вдоха (MIP), максимального выдоха (MEP), а также при быстром и мощном вдохе через нос (SNIP) (MicroRPM, «Lassamed», Великобритания). Эходопплетрографическое исследование осуществляли на ультразвуковом сканере Vivid 3 ("General Electric", США) по общепринятой методике.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) выполнялась как инспираторно-экспираторная компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) на аппарате AQUILION-64 (TOSHIBA, Япония), параметры сканирования sl 0,5 мм, 120 кV, 200-300 mAs с обработкой данных на рабочей станции VITREA. Дополнительно в фазах максимального вдоха и максимального выдоха в фиксированных точках определялась плотность легочной ткани и рассчитывался градиент плотности легочной ткани.

Второй этап. Определение роли ДСТ в генезе буллезной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста

Второй этап работы проводился на базе отделения торакальной хирургии БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.» г. Омска (первый исследовательский центр) и хирургической клиники Свердловского областного легочного центра г. Екатеринбурга (второй исследовательский центр).

За период с 2009 по 2014 год в обоих центрах включено в исследование 642 пациента с первичным СП. По единому алгоритму оценивались частота встречаемости ДСТ и рассчитывался риск возникновения эпизода СП.

Морфологическая часть исследования выполнена на базе централизованного патологоанатомического отделения Свердловского областного легочного центра г. Екатеринбурга (заведующий д.м.н., профессор Л.М. Гринберг). Материалом для исследования послужили резектаты легких 165 больных, госпитализированных в хирургическую клинику легочного центра по поводу эпизода первичного СП: с ДСТ – 136 пациентов, без ДСТ – 29 пациентов. Для выполнения клинкоморфологических сопоставлений привлекались результаты обследования 49 пациентов, имеющих рентгенологически верифицированный буллезный вариант ДСТ, но не имеющих указаний на эпизод первичного СП в анамнезе. Резектат легкого изучался макроскопически на параллельных срезах, а затем микроскопически в гистотопографических срезах. Использовали гистологические и гистохимические окраски: гематоксилин и эозин, пикрофуксин по ван Гизону, пикрофуксин и фукселин, на железо по Перлсу, по Цилю-Нильсену.

Третий этап. Разработка и оценка эффективности реабилитационных программ для пациентов с бронхолегочным синдромом ДСТ

Клинические исследования этапа медицинской реабилитации для пациентов с ДСТ осуществлялись на протяжении 2010-2014 гг. на базе центра ДСТ и отделения восстановительной терапии ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России в г. Омске. Всего в исследование реабилитационного этапа было включено 174 пациента с ДСТ в возрасте 18-40 лет. Критерии отбора пациентов соответствовали критериям включения и исключения на предыдущих этапах.

Статистические методы исследования

При обработке данных использовали пакеты прикладных программ STATISTICA 6.0, SPSS 10.05. При нормальном распределении показателей рассчитывались: среднее арифметическое значение переменной (M), стандартное отклонение переменной (σ). В случае характера распределения, отличного от нормального, результаты были представлены как Me ($LQ-NQ$), где Me – медиана, LQ – нижний (25-й) квартиль, NQ – верхний (75-й) квартиль. Для сравнения количественных показателей рассчитывались значения показателей Манна-Уитни (U), Краскелла-Уоллиса (H) и Вилкоксона (W). Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%) и 95% доверительный интервал (CI). Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, а также углового критерия Фишера (ϕ). Задачи корреляционного анализа решались при помощи рангового коэффициента Спирмена (R) с определением его достоверности. Сила ассоциаций генотипов и аллелей с заболеванием оценивалась в значениях показателя

отношения шансов (OR). Кластерный анализ проводился методом К-средних с предварительным иерархическим кластерным анализом. При построении прогностических моделей для бинарных зависимых переменных использовался метод логистической регрессии. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Клинико-функциональные проявления патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста

Во время скринингового этапа при обследовании 1250 студентов в возрасте 18-22 лет ДСТ была диагностирована в 260 случаях (20,8%): у 144 девушек (17,7% от числа всех обследованных девушек) и у 116 юношей (26,3% от числа всех обследованных юношей). Прогностически благоприятные варианты ДСТ были диагностированы у 202 человек (16,1%), прогностически неблагоприятные – у 53 человек (4,2%). Диагностические критерии ДСТ, свидетельствующие о вовлечении бронхолегочной системы, были выявлены лишь у 6 человек (2,3%), однако частота выявления респираторной патологии по данным рутинного медицинского осмотра у лиц с ДСТ превысила 14%, что статистически значимо выше, чем в группе лиц без ДСТ ($p < 0,05$).

При активном выявлении симптомов хронического бронхита по опроснику ECSC, продуктивный кашель по утрам более трех месяцев в году был отмечен у 9,1% респондентов в группе ДСТ и в 4,6% случаев в группе без ДСТ ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,0395$). У лиц с ДСТ чаще регистрировались эпизоды респираторных инфекций в виде усиления кашля или выделения мокроты в течение не менее трех недель (40,9% и 15,0%, $\chi^2 = 51,3$, $p = 0,0005$). Число положительных ответов на вопросы опросника ECRHS было минимальным в обеих группах.

Симптом одышки был выявлен в группе ДСТ в 65% случаев, а в группе лиц без ДСТ лишь в 15% случаев ($\chi^2 = 160,9$; $p = 0,0005$). В обеих группах преобладала одышка легкой степени, которую респонденты отмечали при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение.

Диагностический порог гипервентиляционного синдрома был достигнут в группе ДСТ в 9,2% случаев, в группе без ДСТ в 2,8% случаев ($\chi^2 = 10,25$; $p = 0,0022$).

По данным спирометрического исследования в обеих сравниваемых группах медианы как объемных, так и скоростных показателей оставались в пределах диапазона нормальных значений, однако были получены статистически значимые различия для показателей ЖЕЛ, МОС25, МОС50 и СОС 25-75 ($p < 0,05$).

Наличие ранних стадий обструктивных нарушений у пациентов с ДСТ подтверждалось также более высокой частотой встречаемости типичной формы кривой поток-объем, которая составила 9,7% в группе с ДСТ и 2,1% в группе без ДСТ ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,0171$). Спирометрические признаки трахеобронхиальной дискинезии были зарегистрированы в 12,5% случаев в группе ДСТ и 5,1% случаев в группе без ДСТ ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,045$).

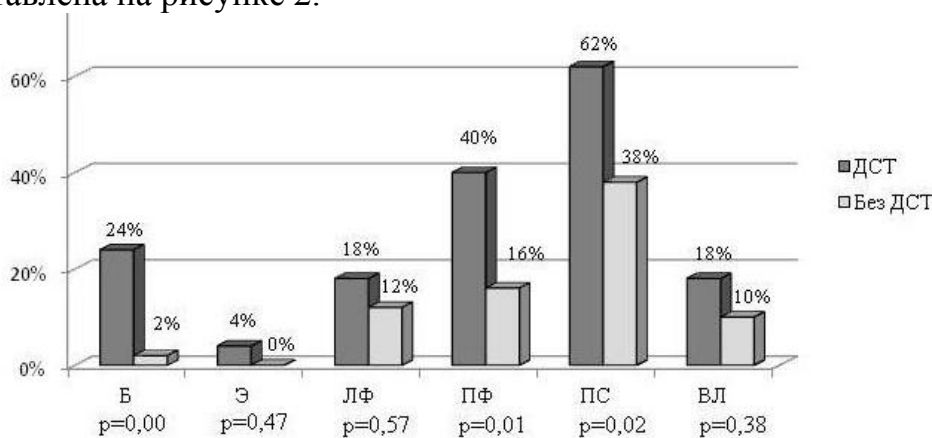
Значения бодиплетизмографических показателей находились на верхних границах должных значений или несколько превышали их, однако у пациентов с обструктивным типом кривой поток-объем все сравниваемые легочные объемы были значимо больше, чем у пациентов без обструктивных нарушений ($p < 0,05$).

Снижение силы экспираторных мышц было выявлено в 19,5% случаев среди лиц с ДСТ и 7,9% случаев в группе без ДСТ ($\chi^2=6,97$; $p=0,0091$). Аналогичные изменения были диагностированы и для инспираторных мышц: 13,9% и 5,1% ($\chi^2=5,43$; $p=0,02$) и показателя SNIP: 23% и 5,8% ($\chi^2=15,47$; $p=0,0007$). В группе ДСТ были выявлены статистически значимые положительные корреляции, преимущественно умеренной силы и сильные, между силой дыхательных мышц и скоростными показателями МОС25, МОС50, МОС75 и СОС 25-75. Была также подтверждена отрицательная корреляционная зависимость между силой дыхательных мышц и легочными объемами, она была менее выраженной (слабые и умеренные взаимосвязи), однако также имела статистическую значимость.

При шестиминутной шаговой пробе пройденная за 6 минут дистанция была близка к расчетным значениям и составила в среднем 94% в группе ДСТ и 98% в группе сравнения, однако и в этом случае были отмечены статистически значимые различия показателей ($p=0,017$).

При проведении эхокардиографического исследования у лиц молодого возраста с ДСТ статистически значимые различия были выявлены только в отношении продольного размера правого желудочка и систолического давления в легочной артерии, что можно расценить как тенденцию к формированию транзиторной легочной гипертензии. В то же время корреляционный анализ не показал каких-либо значимых связей между уровнем систолического давления в легочной артерии и функциональными показателями системы внешнего дыхания.

Лучевая семиотика состояния органов дыхания при ДСТ по данным МСКТ ОГК представлена на рисунке 2.



Б – субплевральные буллы или блебы, Э – центриацинарная эмфизема, ЛФ – локальный фиброз, ПФ – перибронхиальный фиброз, ПС – плевроапикальные спайки, ВЛ – воздушные ловушки

Рисунок 2 - Оценка макроструктуры легочной ткани по данным МСКТ ОГК

Буллы или блебы были выявлены исключительно у пациентов мужского пола ($\chi^2=4,0$; $p=0,04$), при этом частота встречаемости симптома среди всех обследованных мужчин с ДСТ составила 39%. Воздушные полости имели субплевральную локализацию и визуализировались в области верхушек легких в виде четко отграниченных низкоплотных участков. В 28 случаях (15,5%) размеры воздушных полостей не превышали 1 см (блебы), в 16 случаях (8,9%) размер полостей был более 1 см (буллы).

Участки центриацинарной эмфиземы определялись на инспираторных и экспираторных сканах в виде четко отграниченных, но не имеющих стенок, зон повышенной пневматизации, что отличало их от булл и блебов. Данный симптом был диагностирован у 6 пациентов (3,3%), при этом участки эмфиземы визуализировались в верхних отделах легких. Участки локального фиброза определялись в виде высокоплотных структур неправильной тяжистой формы и были выявлены в 32 случаях (18%). Фиброз перибронхиальной ткани в виде утолщения и уплотнения стенок бронхов с расширением и деформацией их просвета (без формирования бронхоэктазов) был зарегистрирован у 78 пациентов (43%). Самой частой находкой являлись плевроапикальные спайки, они были выявлены у 113 пациентов (62%). Примерно в половине случаев спайки определялись в виде тонких линейных двусторонних структур, однако у ряда пациентов отмечались односторонняя или двусторонняя локализация спаек с субплевральными фиброзными наложениями до 5 мм толщиной. Эффект неравномерной пневматизации легочной ткани в виде субплевральных и лобулярных воздушных ловушек наблюдался у 31 пациента (17,2%). Ловушки визуализировались на выдохе преимущественно в нижних отделах легких, были немногочисленными и имели небольшие размеры.

Статистически значимые различия между частотой выявленных рентгенологических симптомов у пациентов с ДСТ и без таковой были получены в отношении булл или блебов ($\chi^2=31,9$; $p=0,0005$), перибронхиального фиброза ($\chi^2=6,0$; $p=0,01$) и плевроапикальных спаек ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$).

При оценке градиента показателей плотностей легочной ткани в различных отделах легких частота встречаемости физиологического типа изменения градиентов плотностей (максимальный градиент в нижних отделах легких) составила 44%. Вариант, при котором максимальный градиент наблюдался в средних отделах легких, зарегистрирован в 49% случаев. Вариант, при котором максимальный градиент плотностей зарегистрирован в верхних отделах легких встретился всего в 7% наблюдений.

Экзогенные и эндогенные факторы риска развития бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Частота курения и особенности статуса курения. По данным анонимного анкетирования было выявлено, что регулярными курильщиками являются 51,8% респондентов. Среди студентов с ДСТ табакокурение регистрировалось достоверно чаще, чем среди студентов без ДСТ ($\chi^2=6,80$, $p=0,0099$). Индекс курящего человека среди обследованных составил $3,96 \pm 0,25$ пачек/лет в группе пациентов с ДСТ и $3,54 \pm 0,18$ в группе пациентов без ДСТ ($p>0,05$). Анализ особенностей статуса курения приведен в таблице 1.

Среди курящих студентов, имеющих признаки ДСТ, в 44,5% случаев отмечалась средняя степень никотиновой зависимости, тогда как среди студентов без признаков ДСТ средняя степень зависимости наблюдалась достоверно реже – 21,8% ($p=0,0005$) и преобладала слабая степень зависимости – 56,3% по сравнению с 28,6% у курильщиков с ДСТ ($p=0,0005$). Высокая степень зависимости также чаще выявлялась у студентов с ДСТ, однако различия между показателями не достигали статистически значимых различий ($p=0,06$). Кроме того, все отмеченные

случаи очень высокой никотиновой зависимости были диагностированы у студентов с ДСТ.

Таблица 1 – Особенности статуса курения у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=446)

Признак	Курильщики с ДСТ (n=272)		Курильщики без ДСТ (n=174)		χ^2 df=1	p
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
<i>Степень никотиновой зависимости, n</i>						
– Очень слабая	19	6,9 (4,2-10,6)	18	10,3 (6,2-15,8)	1,1	0,28
– Слабая	78	28,6 (23,3-34,4)	98	56,3 (48,6-63,8)	32,8	0,00
– Средняя	121	44,4 (38,4-50,6)	38	21,8 (15,9-28,7)	22,7	0,00
– Высокая	50	18,3 (13,9-23,5)	20	11,4 (7,1-17,1)	3,3	0,06
– Очень высокая	4	1,4 (0,4-3,7)	0	0	1,1	0,27
<i>Мотивация к курению, n</i>						
– Стимуляция	54	19,8 (15,2-25,1)	29	16,6 (11,4-23,0)	0,5	0,47
– Игра с сигаретой	32	11,7 (8,1-16,2)	68	39,0 (31,7-46,7)	43,9	0,00
– Расслабление	38	13,9 (10,0-18,6)	49	28,1 (21,6-35,4)	12,7	0,00
– Поддержка при нервном напряжении	124	45,5 (39,5-51,7)	14	8,0 (4,4-13,1)	68,2	0,00
– Психологическая зависимость	16	5,8 (3,4-9,3)	12	6,9 (3,6-11,7)	0,05	0,81
– Привычка	8	2,9 (1,2-5,7)	2	1,1 (0,1-4,0)	0,8	0,35
<i>Мотивация к отказу о курения, n</i>						
– Сильная	95	34,9 (29,2-40,9)	64	36,7 (29,6-44,4)	0,08	0,76
– Слабая	152	55,8 (49,7-61,8)	91	52,3 (44,6-59,9)	0,41	0,51
– Отсутствует	25	9,1 (6,0-13,2)	19	10,9 (6,7-16,5)	0,18	0,66
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом						

У студентов с ДСТ основной мотивацией к курению являлась «поддержка при нервном напряжении», которая была отмечена в 45,5% случаев. У студентов без ДСТ преобладали такие типы курительного поведения, как «игра с сигаретой» и «расслабление» - 39% и 28,1% соответственно. Уровень психологической зависимости и привычки в обеих группах оказался невысоким и достоверно не различался (p=0,81).

Более половины студентов имели слабую мотивацию к отказу от курения, а у 10% респондентов мотивация к прекращению курения отсутствовала.

Частота респираторных инфекций по данным анамнеза. Ретроспективная оценка данных медицинского анамнеза имела определенные ограничения, связанные со сложностью трактовки данных медицинской документации, которые могли быть неполными и неоднозначными, однако в целом можно говорить о тенденции к большей частоте респираторных инфекций, в том числе пневмоний, у лиц с ДСТ, начиная с раннего детского возраста. Факт осуществления респираторной поддержки в периоде новорожденности регистрировался у пациентов с ДСТ почти в три раза чаще, однако различия не имели статистической значимости.

Вегетативный тонус и психоэмоциональное состояние. Пациенты с ДСТ чаще предъявляли жалобы, характерные для вегетативной дисфункции и у них

чаще выявлялись объективные симптомы измененного вегетативного тонуса (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика вегетативного тонуса и психоэмоционального состояния у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения, (M±σ) (n=428)

Показатели	ДСТ (n=232)	Без ДСТ (n=196)	p
Субъективные симптомы по Вейну, баллы	10,01±0,63	7,02±0,49	0,01
Объективные симптомы по Вейну, баллы	8,16±0,56	3,99±0,24	0,00
Индекс Хильденбранта	4,37±0,84	7,03±2,70	0,69
Личностная тревожность, баллы	30,06±0,62	23,40±0,89	0,00
Реактивная тревожность, баллы	30,05±0,49	26,22±0,62	0,00
HADS-A, баллы	8,19±2,35	5,97±0,16	0,00
HADS-D, баллы	5,87±0,18	3,47±0,18	0,00
Индекс САН, баллы	4,70±0,03	5,05±0,02	0,00
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом			

Тесты, направленные на выявление психоэмоциональных расстройств, продемонстрировали статистически значимое преобладание тревожных расстройств у пациентов с ДСТ. Согласно тесту Спилбергера-Ханина у лиц с ДСТ примерно в равной мере наблюдалось превышение значений как личностной, так и реактивной тревожности. По шкале HADS-A субклинические тревожные расстройства отмечены у 57,7% лиц с ДСТ, в то время как в группе без ДСТ субклиническая тревога была отмечена всего у 17,9% обследованных ($\chi^2 = 69,13$, p=0,00). Клинически значимые тревожные расстройства были зарегистрированы у 12% пациентов с ДСТ и 3% пациентов без ДСТ ($\chi^2 = 10,58$, p=0,002). Шкала HADS-D продемонстрировала меньшую выраженность депрессивных расстройств по сравнению с тревожными расстройствами у пациентов обеих групп, однако и в этом случае изменения сохраняли статистическую значимость. Средние значения интегрального индекса САН подтверждали более низкий уровень самочувствия, активности и настроения у пациентов с ДСТ.

Генетические факторы. Молекулярно-генетическое исследование распределения аллельных вариантов детерминант генов ММП1 и генов PI позволило выявить ряд отличий между группами (таблица 3).

Частота мутантного гомозиготного генотипа GG/GG гена ММП1 была значительно выше в группе пациентов с ДСТ (35,3% и 16,9%, $\chi^2 = 17,59$, p=0,0006). Носительство аллеля GG ассоциировалось более чем с трехкратным увеличением вероятности наличия ДСТ (OR=3,9, 95% CI: 2,9-5,3). Различия в частоте аллельных вариантов полиморфного локуса С-1562Т гена ММП9 также были установлены как для гомозиготного, так и для гетерозиготного генотипов. Наличие ДСТ ассоциировалось с носительством гетерозиготного генотипа С/Т (OR=4,2, 95% CI: 2,3-8,0) и аллеля Т (OR=2,7, 95% CI: 1,6-4,5). Для полиморфного локуса А-82G гена ММП12 не было выявлено статистически значимых различий между группами. Нормальный гомозиготный генотип А/А являлся доминирующим как у пациентов с ДСТ, так и в группе сравнения.

Таблица 3 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов ММП1 (1607insG), ММП9 (С-1562Т), ММП12 (А-82G), ТИМП1 (С536Т)

Генотипы и аллели	ДСТ (n=232)		Без ДСТ (n=196)		χ^2 df=1	p	OR (95% CI)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)			
ММП1 (-1607insG)							
G/G	28	12,0 (8,1-16,9)	115	58,6 (51,4-65,6)	101,63	0,00	0,09 (0,05-0,1)
G/GG	121	52,1 (45,5-58,7)	48	24,5 (18,6-31,3)	32,88	0,00	3,3 (2,1-5,2)
GG/GG	82	35,3 (29,2-41,8)	33	16,9 (11,8-22,8)	17,59	0,00	2,7 (1,6-4,3)
G	177	38,1 (33,7-42,7)	278	70,9 (66,1-75,3)	90,33	0,00	0,2 (0,1-0,3)
GG	287	61,9 (57,2-66,3)	114	29,1 (24,6-33,8)			3,9 (2,9-5,3)
ММП9 (С-1562Т)							
С/С	165	71,1 (64,8-76,8)	176	89,8 (84,6-93,6)	21,74	0,00	0,2 (0,1-0,4)
С/Т	64	27,5 (21,9-33,8)	16	8,1 (4,7-12,9)	25,11	0,00	4,2 (2,3-8,0)
Т/Т	3	1,2 (0,2-3,7)	4	2,0 (0,5-5,1)	0,051	0,82	0,6 (0,4-1,0)
С	394	84,9 (81,3-88,0)	368	93,9 (91,0-96,0)	16,56	0,00	0,3 (0,2-0,6)
Т	70	15,1 (11,9-18,6)	24	6,1 (3,9-8,9)			2,7 (1,6-4,5)
ММП12 (А-82G)							
А/А	155	66,8 (60,3-72,8)	143	78,0 (71,6-83,6)	1,62	0,20	0,7 (0,4-1,1)
А/Г	58	25,0 (19,5-31,0)	37	13,7 (9,2-19,4)	1,96	0,16	1,4 (0,8-2,3)
Г/Г	19	8,1 (5,0-12,4)	16	8,2 (4,7-12,9)	0,00	1,00	1,0 (0,4-2,1)
А	368	79,3 (75,3-82,9)	323	84,9 (81,0-88,3)	1,11	0,29	0,6 (0,4-0,9)
Г	96	20,7 (17,0-24,6)	69	15,1 (11,6-18,9)			1,4 (1,0-2,1)
ТИМП1 (С536Т)							
С/С	221	95,2 (91,6-97,6)	184	93,8 (89,5-96,8)	0,17	0,67	1,3 (0,5-3,2)
С/Т	11	4,8 (2,3-8,3)	12	6,2 (3,2-10,4)			0,7 (0,3-1,9)
Т/Т	0		0	0			
С	453	97,6 (95,8-98,8)	380	96,9 (94,7-98,4)	0,16	0,68	1,3 (0,5-3,2)
Т	11	2,4 (1,1-4,2)	12	3,1 (1,5-5,2)			0,7 (0,3-1,8)
PIZ (Glu-342Lys)							
Glu/Glu	220	94,8 (91,1-97,3)	188	95,9 (92,1-93,1)	0,0922	0,76	0,7 (0,2-2,1)
Glu/Lys	12	5,2 (2,7-8,8)	8	4,1 (1,7-7,8)			1,2 (0,4-3,5)
Lys/Lys	0	0	0	0			
Glu	452	97,5 (95,5-98,6)	384	97,9 (96,0-99,1)	0,0900	0,76	0,7 (0,2-2,0)
Lys	12	2,5 (1,3-4,4)	8	2,1 (0,8-3,9)			1,2 (0,4-3,4)
PIS (Glu-264Val)							
Glu/Glu	215	92,6 (88,5-95,6)	183	93,4 (88,9-96,4)	0,0087	0,92	0,8 (0,3-2,0)
Glu/Val	17	7,3 (4,3-11,4)	13	6,6 (3,5-11,0)			1,1 (0,4-2,5)
Val/Val	0	0	0	0			
Glu	447	96,3 (94,2-97,8)	379	96,7 (94,4-98,2)	0,0084	0,93	0,9 (0,4-1,9)
Val	17	3,6 (2,1-5,8)	13	3,3 (1,7-5,6)			1,1 (0,5-2,4)

При анализе аллельных вариантов гена ТИМП1 (С536Т) в обеих сравниваемых группах в большинстве случаев диагностировался нормальный гомозиготный генотип С/С, частота гетерозиготного генотипа не превышала 5-6%, мутантные гомозиготы не были определены ни в одном случае.

Как следует из данных таблицы 4 у пациентов с ДСТ в обоих изучаемых полиморфных локусах гена PI в подавляющем большинстве случаев диагностировался генотип Glu/Glu, расценивающийся как нормальная гомозигота. Частота гетерозиготных генотипов составила 5,2% для гена PIZ и 7,3% для гена PIS. Ни в одном случае не было выявлено гомозигот по патологическим мутациям, приводящим к тяжелому дефициту ААТ. В целом частота аллеля Lys (Z-мутация)

локуса Glu342Lys составила 2,5%, частота аллеля Val (S-мутация) локуса Glu-264Val – 3,6%. Частоты изучаемых аллелей и генотипов не имели статистически значимых различий по сравнению со здоровыми индивидами.

Клинико-патогенетическая характеристика вариантов бронхолегочного синдрома при ДСТ

Варианты бронхолегочного синдрома (бронхитический, буллезный, торакодиафрагмальный, гипервентиляционный) были выделены на основании результатов кластерного анализа с учетом независимых предикторов формирования для каждого кластера. Клинико-патогенетическая характеристика вариантов представлена в порядке частоты их встречаемости среди пациентов с ДСТ (таблица 4).

Таблица 4 – Алгоритм диагностики клинических вариантов бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

	Бр	Бул	ТД	ГВ
Клинические проявления:				
Малопродуктивный кашель, преимущественно по утрам	+++	+		
Одышка при нагрузке (шкала MRC, 6-МШП)	+++	+		
Чувство нехватки воздуха, не связанное с нагрузкой				+++
Обструктивные изменения формы кривой поток-объем	+++	+		
Снижение ЖЕЛ и/или увеличение остаточных объемов			++	
Слабость дыхательных мышц	++		+	
Легочная гипертензия			+	
Апикальные субплевральные буллы по МСКТ	+	+++		
Факторы риска:				
Мужской пол		+++		
Женский пол				+++
Курение	+++	++		
Частые респираторные инфекции	+++			
Повышенная тревожность	+++			+++
Вегетативная дисфункция				+++
Деформации грудной клетки и/или позвоночника			+++	
Гипотония, гипотрофия мышц			+++	
Носительство мутантных аллелей генов MMP1 и MMP 9		+++		
Примечание - Здесь и далее: Бр - Бронхитический вариант, Бул – буллезный вариант, ТД – торакодиафрагмальный вариант, ГВ – гипервентиляционный вариант				

Бронхитический вариант. Бронхитический вариант в виде симптомов хронического бронхита в сочетании с обструктивными вентиляционными нарушениями встречался у пациентов с ДСТ чаще всего и составил около 40% всех случаев бронхолегочного синдрома. Факторами риска развития бронхитического варианта явились курение, частые респираторные инфекции в анамнезе и повышенный уровень тревожности.

Небольшой стаж курения определил относительно небольшую выраженность симптомов хронического бронхита. В большинстве случаев симптом продуктивного кашля не вызывал настороженности у пациентов и выявлялся

только при использовании специальных респираторных опросников, что свидетельствовало о наличии ранних, по сути доклинических стадий хронического бронхита. Данное предположение подтверждалось результатами функциональных методов обследования, а также результатами цитологического и бактериологического исследования индуцированной мокроты (таблица 5).

Таблица 5 - Характеристики хронического воспаления бронхиального дерева у курящих пациентов в зависимости от наличия ДСТ (n=96)

Показатели	ДСТ (n=52)	Без ДСТ (n=44)	U (χ^2)	P
Цитоз мокроты ($\times 10^6$)	1,2 (0,9-1,5)	1,1 (0,85-1,3)	952,0	0,15
Клеточный состав мокроты:				
– Лимфоциты, %	8,4 (7,5-8,6)	9,5 (8,3-9,7)	837,0	0,07
– Макрофаги, %	52,3 (48,2-54,0)	58,2 (50,1-60,1)	762,5	0,12
– Эозинофилы, %	1,8 (1,6-2,0)	1,5 (1,1-1,8)	846,0	0,09
– Нейтрофилы, %	36,9 (29,7-40,1)	27,1 (23,6-29,4)	992,3	0,04
Рост <i>S. pneumoniae</i> , %	23,07	7,69	2,918	0,08
Рост <i>H. influenzae</i> , %	6,25	3,12	0,148	0,70
ПМН-эластаза, нг/мл	47,5 (43,9–68,7)	38,8 (30,1-50,4)	944,0	0,00
ИЛ-8, пг/мл	32,2 (26,8-44,2)	23,3 (9,2-25,6)	985,5	0,03
ОАС, ммоль/л	0,70 (0,52-0,72)	3,14 (1,92-4,55)	78,5	0,00
ООС, ммоль/л	0,61 (0,47-0,88)	0,42 (0,36-0,50)	113,5	0,02
Индекс оксидантной активности	0,87 (0,54-1,35)	0,14 (0,09-0,25)	126,0	0,00
Примечание 1 - Здесь и далее: ПМН-эластаза – полиморфноядерная нейтрофильная эластаза, ИЛ8 – интерлейкин 8, ААТ – альфа1-антитрипсин, ОАС – общая антиоксидантная способность, ООС – общая окислительная способность				
Примечание 2 - Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом				

Показатели ПМН-эластазы и ИЛ-8 в группе курящих студентов с ДСТ достоверно превышали значения группы лиц без ДСТ. Изменения оксидантного индекса также свидетельствовали о преобладании оксидантной активности при недостаточной антиоксидантной способности.

Между уровнем тревожности и степенью никотиновой зависимости у курящих пациентов с ДСТ была выявлена прямая корреляционная зависимость, в то время как между индексом курения и выраженностью вегетативных симптомов корреляционная зависимость носила отрицательный характер. Можно предположить, что уменьшение выраженности симптомов вегетативной дисфункции приводит к субъективному ощущению улучшения самочувствия и закреплению привычки к табакокурению с формированием более высокой степени никотиновой зависимости.

Буллезный вариант. Буллезный вариант составил более 25% всех случаев бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ и был диагностирован преимущественно у мужчин (97%). Большинство пациентов были курильщиками (59,5%), однако курение не являлось независимым предиктором для формирования данного варианта. Основным отличием буллезного варианта от бронхитического являлось наличие апикально расположенных субплевральных булл или блебов, которые были диагностированы при проведении КТВР, а также доказанная связь с носительством мутантных аллелей генов ММП1 и ММП9.

При кластерном анализе 98% всех случаев визуализации субплевральных булл или блебов были отнесены в группу с буллезным клиническим вариантом

бронхолегочного синдрома. Этот факт в определенной степени противоречит данным литературы, согласно которым субплевральные воздушные образования чаще всего являются результатом длительного и агрессивного воздействия факторов риска, прежде всего курения, и ассоциируются скорее с поздними стадиями хронической обструктивной болезни легких. В то же время факт выявления апикальных булл у пациентов с ДСТ хорошо согласуется с диагностическими критериями наследственных нарушений соединительной ткани, в частности, синдрома Марфана.

Торакодиафрагмальный вариант. Пациенты с торакодиафрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома практически не предъявляли жалоб со стороны дыхательной системы и основными критериями для выделения данного варианта являлись изменения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. Частота встречаемости данного клинического варианта превысила 20%. Все пациенты с данным клиническим вариантом имели деформации грудной клетки и/или позвоночника различной степени выраженности, в основном I или II степени. Транзиторная легочная гипертензия, которая была отмечена у пациентов с ДСТ в виде тенденции, при выделении отдельных клинических вариантов регистрировалась исключительно у пациентов с деформациями грудной клетки и позвоночника, при этом значения СДЛА имели статистически значимые различия по сравнению с другими вариантами.

Помимо деформаций грудной клетки и позвоночника независимым предиктором формирования торакодиафрагмального синдрома являлись также гипотония и гипотрофия мышц, что закономерно связано с усугублением торакодиафрагмальных изменений при слабости мышечного каркаса.

Гипервентиляционный вариант. Гипервентиляционный вариант составил около 13% случаев бронхолегочного синдрома и был характерен, прежде всего, для лиц женского пола. Факторами риска формирования гипервентиляционного варианта помимо гендерных особенностей являлись повышенный уровень тревожности и вегетативная дисфункция. Основой для диагностики гипервентиляционного варианта являлись данные Наймигенского опросника.

Среди пациенток с гипервентиляционным вариантом бронхолегочного синдрома практически отсутствовала привычка к табакокурению, а также не было зарегистрировано статистически значимых отличий в отношении каких-либо респираторных либо гемодинамических функциональных показателей. В структуре проявлений ДСТ преобладал косметический синдром, у пациенток часто отмечались явления морфофобии, астенизации, склонность к ипохондрии, частые и, как правило, безуспешные с точки зрения пациента, обращения к врачам различных специальностей.

Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление ДСТ

Фенотипические критерии ДСТ. Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ в группе пациентов с первичным СП сопоставлялась с данными скринингового обследования 300 добровольцев без буллезной эмфиземы и эпизодов СП (таблица 6). У пациентов с первичным СП доминировали признаки, связанные с нарушениями формообразования костного скелета. Более чем в половине случаев были диагностированы нарушения осанки за счет деформации

позвоночника, у трети пациентов наблюдались различные варианты деформации грудной клетки, а также гипотония и гипотрофия мышц.

Таблица 6 - Частота встречаемости признаков ДСТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в группе сравнения

Признак	Пациенты с ПСП (n=642)		Группа сравнения (n=300)	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Астенический тип конституции	462	71,9 (68,3-75,4)	98	32,7 (27,4-38,3)
Деформации грудной клетки	225	35 (31,4-38,9)	36	12,0 (8,5-16,2)
Деформации позвоночника	417	64,9 (61,1-68,7)	52	17,3 (13,2-22,1)
Гипермобильность суставов	144	22,4 (19,2-25,9)	9	3,0 (1,4-5,6)
Долихостеномелия	49	7,7 (4,9-11,4)	7	2,3 (0,9-4,7)
Арахнодактилия	45	6,7 (4,9-8,9)	3	1,0 (0,2-2,9)
Плоскостопие	141	22,0 (17,4-27,3)	28	9,3 (6,3-13,2)
Патология кожи	105	16,9 (14,1-20,1)	11	3,7 (1,8-6,4)
Гипотония, гипотрофия мышц	193	30,0 (26,4-33,8)	15	5,0 (2,83-8,11)
Патология органа зрения	162	25,2 (21,9-28,8)	32	10,7 (7,41-14,7)
Варикозное расширение вен	96	14,9 (12,3-17,9)	7	2,3 (0,9-4,7)
Пролапсы клапанов сердца	313	48,7 (44,8-52,7)	23	7,7 (4,9-11,3)
Нефроптоз, висцероптоз	51	7,9 (5,9-10,3)	5	1,7 (0,5-3,8)
Малые аномалии развития >5	372	54,0 (51,7-61,8)	68	22,7 (18,0-27,8)

В целом в группе пациентов с первичным СП выраженные и маловыраженные формы ДСТ были диагностированы в 75% (n=482), что в три раза выше, чем в группе сравнения. Доля маловыраженных и выраженных форм ДСТ была практически одинаковой (43,9% и 31,1% соответственно), в то время как в группе сравнения выраженные формы встречались гораздо реже и составили всего 4% от общего числа пациентов (рисунок 3).



Рисунок 3 - Прогностическая значимость фенотипических признаков ДСТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в группе сравнения

Генетические факторы. При определении концентрации ААТ в сыворотке крови у 184 пациентов с первичным СП не было получено данных, свидетельствующих о снижении концентрации ААТ в системном кровотоке. Различия между группами не имели статистической значимости (U=122,0, p=0,43).

При молекулярно-генетическом исследовании генов системы PI частота аллеля Lys (Z-мутация) локуса Glu342Lys составила 1,7%, частота аллеля Val (S-мутация) локуса Glu-264Val – 2,1%. Частоты изучаемых аллелей и генотипов не

имели статистически значимых различий по сравнению со здоровыми индивидами (таблица 7).

Таблица 7 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена PIZ (Glu342Lys) и гена PIS (Glu264Val) у пациентов с первичным спонтанным пневотораксом и в контрольной группе (n=300)

Генотипы и аллели	Пациенты с ПСП (n=148)		Контрольная группа (n=152)		χ^2 df=1	p	OR (95% CI)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)			
PIZ (Glu-342Lys)							
Glu/Glu	143	96,6 (92,2-98,9)	148	97,4 (93,3-99,3)	0,0021	0,968	0,77 (0,17-3,39)
Glu/Lys	5	3,4 (1,1-7,7)	4	2,6 (0,7-6,6)			1,29 (0,29-5,86)
Lys/Lys	0	0	0	0			
Glu	291	98,3 (96,1-99,4)	300	98,7 (96,6-99,6)	0,0021	0,968	0,77 (0,17-3,36)
Lys	5	1,7 (0,5-3,9)	4	1,3 (0,3-3,3)			1,28 (0,29-5,76)
PIS (Glu-264Val)							
Glu/Glu	142	95,9 (91,3-98,5)	145	95,4 (90,7-98,1)	0,0005	1,0005	1,14 (0,33-3,94)
Glu/Val	6	4,1 (1,5-8,6)	7	4,6 (1,2-7,9)			0,87 (0,25-2,98)
Val/Val	0	0	0	0			
Glu	290	97,9 (95,6-99,2)	297	97,7 (95,3-99,0)	0,0005	1,0005	1,13 (0,34-3,87)
Val	6	2,1 (0,75-4,3)	7	2,3 (0,9-4,7)			0,87 (0,25-2,94)

У пациентов с первичным СП и признаками ДСТ было отмечено статистически значимое увеличение частоты мутантного аллеля GG гена ММП1 (74,3% против 48,9%, $\chi^2=17,0$, $p=0,0006$, $OR=3,01$, 95%CI: 1,7-5,2), а также мутантного аллеля Т гена ММП9 (29,6% против 15,6%, $\chi^2=14,9$, $p=0,0007$, $OR=3,01$, 95%CI: 1,7-5,2) (рисунок 4).

Статистически значимых различий между частотой аллельных вариантов генов ММП у пациентов с первичным СП, не имеющих признаков ДСТ, и популяционной выборкой не было получено ни для одного полиморфного локуса изучаемых генов.

Течение первичного СП у пациентов с ДСТ. Первый эпизод СП у пациентов с ДСТ возникал в более раннем возрасте, преимущественно до 25 лет (75,4% случаев) и гораздо реже в возрасте 30-35 лет (13% случаев, $\chi^2=376$, $p<0,0005$). Статистически значимая разница была получена как для прогностически неблагоприятных форм ДСТ ($\chi^2=19,6$, $p=0,0005$), так и для прогностически благоприятных, маловыраженных форм ДСТ ($\chi^2=16,5$, $p=0,0006$). У пациентов без ДСТ первый эпизод СП регистрировался примерно с одинаковой частотой во всех возрастных группах до 35 лет. В группе с ДСТ количество рецидивов СП, перенесенных одним пациентом, достигало трех и даже четырех эпизодов в 4,5% случаев, при этом в группе без ДСТ максимальное число рецидивов не превышало двух эпизодов СП.

По результатам регрессионного анализа независимыми предикторами рецидива СП в течение года после первого эпизода явились наличие ДСТ, возраст первого эпизода СП, курение и носительство мутантного аллеля GG гена ММП1.

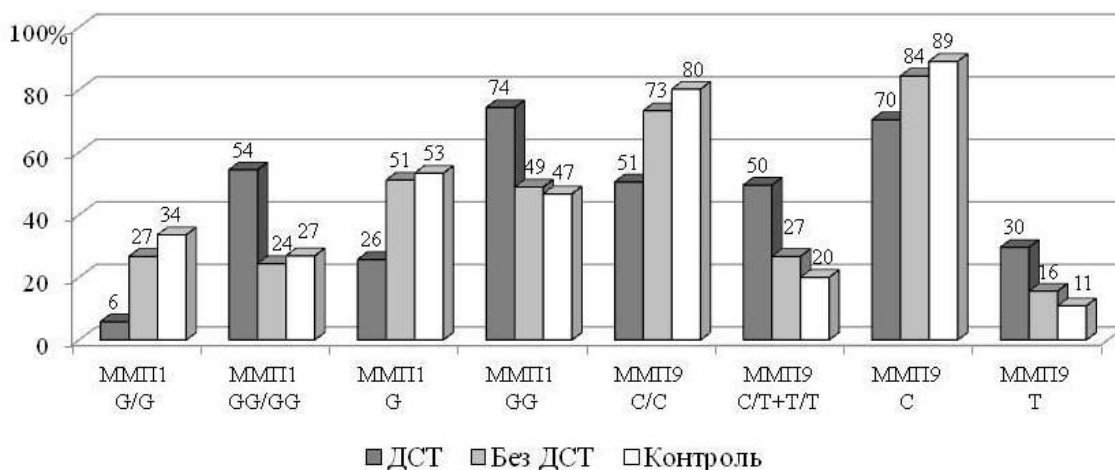


Рисунок 4 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов ММП у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом в зависимости от наличия ДСТ и в контрольной группе

Индукция плевродеза практически предотвращала вероятность возникновения рецидива СП со стороны предыдущего эпизода (таблица 8). Однако при анализе 324 эпизодов СП рецидив СП с противоположной стороны у пациентов с ДСТ возник в 17% наблюдений. В группе без ДСТ частота подобных рецидивов составила менее 5% ($p < 0,05$).

Таблица 8 - Частота рецидивов первичного спонтанного пневмоторакса в зависимости от вида оперативного лечения при предыдущем эпизоде (n=324)

	ДСТ (n=301)		Без ДСТ (n=23)		p (φ)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Лечение с индукцией плевродеза:	15	4,9 (2,8-8,0)	0	0	
▪ Рецидив с той же стороны	2	0,6 (0,08-2,3)	0	0	
▪ Рецидив с противоположной стороны	13	4,3 (2,3-7,2)	0	0	
Лечение без индукции плевродеза:	286	94,9 (91,9-97,1)	23	100	<0,01
▪ Рецидив с той же стороны	232	77,0 (71,9-81,7)	22	95,6 (78,0-99,8)	
▪ Рецидив с противоположной стороны	54	17,9 (13,7-22,7)	1	4,4 (0,2-22,0)	

При исключении из анализа случаев первых эпизодов, при которых хирургическая помощь традиционно ограничивается консервативным ведением пациентов, доля рецидивов с противоположной стороны у пациентов с ДСТ увеличилась до 36%, т.е. даже при проведении плевродеза, у каждого третьего пациента с ДСТ имелась вероятность развития рецидива СП с противоположной стороны.

Морфологические изменения при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легкого

При макроскопическом и микроскопическом исследовании резектатов легких пациентов с первичным СП были выявлены морфологические изменения со стороны легких (эмфизема с воздушными полостями и без воздушных полостей, субплевральный лентовидный цирроз, легкое курильщика табака, другие морфологические изменения) и со стороны плевры (дефект плевры, внутripлевральные спайки, пневмоплеврит). В большинстве случаев наблюдалось

как сочетание различных видов морфологических изменений со стороны легких или со стороны плевры, так и сочетанное поражение и легких и плевры.

Эмфизема. Воздушные полости на фоне практически неизменной легочной ткани были диагностированы в 28% наблюдений (n=47), в сочетании с признаками центриацинарной и/или панацинарной эмфиземы в 40% случаев (n=66), эмфизема без полостей была выявлена в 32% (n=52).

В группе пациентов с ДСТ почти в 60% случаев были диагностированы альвеолярные полости, генез которых связывают с непосредственным разрывом межальвеолярных перегородок. У пациентов без ДСТ такие полости встречались в три раза реже (20%, $p(\varphi) < 0,01$). Бронхиолярные полости или бронхиолярные «кисты», в основе формирования которых предполагается клапанный механизм на уровне терминальной бронхиолы, у пациентов с ДСТ встречались относительно редко (9% и 30% в группе без ДСТ, $p(\varphi) < 0,05$). Панацинарная эмфизема в группе пациентов с ДСТ диагностировалась в два раза чаще, чем центриацинарная, в то время как в группе пациентов без ДСТ чаще диагностировались центриацинарная форма эмфиземы. Различия в частоте встречаемости каждого вида эмфиземы при межгрупповом сравнении были статистически значимыми: для панацинарной эмфиземы 47,8% и 27,5% соответственно в группах ДСТ и без ДСТ ($p(\varphi) < 0,05$), для центриацинарной эмфиземы 22,8% и 48,2% соответственно ($p(\varphi) < 0,01$).

Субплевральный лентовидный цирроз. Очаговый фиброателектаз легкого, локализующийся, как правило, в верхушечном сегменте и имеющий лентовидную (полосовидную) форму был диагностирован в 47,3% наблюдений (n=78), при этом в группе ДСТ он встречался в два раза чаще, чем в группе без ДСТ (52,9% и 20,6% соответственно, $p(\varphi) < 0,001$). В месте перехода участка цирроза в фокус эмфиземы часто визуализировались дефекты плевры, свидетельствующие, что область лентовидного цирроза явилась источником развития СП. В большинстве случаев субплевральный лентовидный цирроз выявлялся при рецидивах первичного СП (36,9%, n=61), однако в группе с ДСТ он был диагностирован и в случае первого эпизода СП (30,4%, n=7), что составило 4,2% от всех случаев СП.

Легкое курильщика. Альвеолярные макрофаги, нагруженные ингалированными зернами смолы и имеющие типичную золотисто-коричневую зернистость в цитоплазме, были обнаружены в 62% резектатов (n=102), в том числе в 48,5% случаев (n=80) в группе ДСТ и в 13,5% случаев (n=22) в группе без ДСТ. Во всех случаях выявления макрофагов курильщика в резектатах пациентов визуализировались признаки проксимального хронического бронхита и бронхиолита в виде воспалительной инфильтрации и склеротических изменений стенки бронха, центриацинарной эмфиземы, микроателектазов.

Другие морфологические изменения легких. Помимо описанных выше морфологических находок в легочной ткани констатировалось наличие диффузно-очаговых гипо- и ателектатических, склеротических и воспалительных изменений. В ателектатических участках определялся гиперэластоз, обусловленный спадением альвеол и сближением межальвеолярных перегородок. Подобные изменения были диагностированы в 45% резектатов, частота их встречаемости не имела различий между группами пациентов с ДСТ без ДСТ.

Дефект плевры. Прямые или косвенные признаки дефекта плевры были выявлены в 60% случаев (n=99). В зоне дефекта часто определялись

субплевральные воздушные полости (89% наблюдений, n=148) и субплевральный лентовидный цирроз (74% наблюдений, n=122). Не было выявлено значимых различий между группами пациентов с ДСТ и без ДСТ, а также при сравнении групп пациентов с первым эпизодом и с рецидивом СП.

Внутриплевральные спайки. Внутриплевральные спайки чаще встречались при рецидиве СП (29% и 4,8%, $p(\varphi) < 0,01$), не имея при этом значимых отличий у пациентов с ДСТ и без ДСТ. Однако при первом эпизоде СП у пациентов с ДСТ внутриплевральные спайки были выявлены в 34,7% случаев (n=8), в то время как у пациентов без ДСТ при первом эпизоде спаечный процесс не был диагностирован ни в одном случае.

Пневмоплеврит. Пневмоплеврит был выявлен в 51% резектатов пациентов с первичным СП (n=84) в виде очаговой воспалительной инфильтрации плевры, пролиферации клеток мезотелия, фибриновых наложений на плевре. Значимых различий частоты и выраженности пневмоплеврита в группе ДСТ и без ДСТ получено не было.

Клинико-морфологические сопоставления

При сопоставлении клинических данных и вида морфологических находок в резектатах легких прямые сопоставления проводились только для переменных возраста, пола, наличия и вида ДСТ, интенсивности курения. Для анализа остальных данных (клинико-функциональных, рентгенологических и молекулярно-генетических) изучались корреляционные связи между морфологическими находками и результатами обследования пациентов с ДСТ с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома без зарегистрированного эпизода СП в анамнезе.

Прямые клинико-морфологические сопоставления при эмфизематозных морфологических изменениях продемонстрировали отсутствие возрастных и гендерных различий между группами (таблица 9).

Таблица 9 - Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы по данным резекций легких

	БЭ (n=47)	ПАЭ (n=19)	ЦАЭ (n=33)	БЭ+ЦАЭ (n=66)	$P_{1-2-3-4}(H)$
	1	2	3	4	
Возраст, Me(LQ-HQ)	21,3 (19,2-25,7)	22,5 (20,1-26,7)	26,8 (22,4-29,1)	24,3 (21,8-28,0)	>0,05
Мужчины, n(%)	39 (82,9)	15 (78,9)	28 (84,8)	60 (90,9)	>0,05
Женщины, n(%)	8 (17,1)	4 (21,1)	5 (15,2)	6 (9,1)	>0,05
Выявлена ДСТ, n(%)	40 (85,1)	15 (78,9)	28 (84,8)	53 (80,3)	>0,05
– в т.ч. выраженная, n(%)	28 (59,6)	8 (42,1)	11 (33,3)	33 (50,0)	<0,05
– в т.ч. маловыраженная, n(%)	12 (25,5)	7 (36,8)	17 (51,5)	20 (30,3)	<0,05
Регулярное курение, n(%)	30 (63,8)	10 (52,6)	24 (72,7)	46 (69,7)	>0,05
Индекс курения, Me(LQ-HQ)	2,0 (1,5-2,6)	2,1 (1,4-2,5)	5,9 (4,2-7,8)	3,4 (2,8-6,1)	<0,05

Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом

Выраженная (прогностически неблагоприятная) форма ДСТ диагностировалась в 59% случаев всех БЭ, в то время как при ЦАЭ частота выраженной ДСТ составила лишь 33% ($p_{1-3}(\varphi) < 0,01$). При других парных

сравнениях статистически значимых различий получено не было. Индекс курения оказался существенно меньше у пациентов с БЭ и ПАЭ, чем у пациентов с ЦАЭ ($p_{1-3}, p_{2-3}(U) < 0,05$).

По данным таблицы 10 при корреляционном анализе данных обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатов морфологического исследования резектатов легких у пациентов с ДСТ, перенесших первичный СП, было выявлено, что для ЦАЭ статистически значимые корреляции были получены в отношении обструктивных вентиляционных нарушений ($R=0,29$) и легочной гиперинфляции ($R=0,35$). Для БЭ и ПАЭ корреляций с какими-либо клинико-функциональными показателями обнаружено не было.

Таблица 10 - Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы легких у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа

	БЭ (n=40)		ПАЭ (n=15)		ЦАЭ (n=28)		БЭ+ЦАЭ (n=53)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,33	0,09	0,02	0,15	0,31	0,03	0,46	0,27
Бронхиальная обструкция (ECRHS)	-0,02	0,21	0,48	0,62	0,14	0,25	0,25	0,31
Гипервентиляционный синдром	0,51	0,14	0,02	0,08	0,04	0,41	0,22	0,68
Шкала MRC	-0,23	0,33	-0,64	0,64	0,31	0,07	0,58	0,19
Обструктивные нарушения	-0,07	0,17	-0,03	0,37	0,29	0,00	0,37	0,03
Рестриктивные нарушения	-0,34	0,26	0,32	0,16	0,12	0,62	0,02	0,44
Гиперинфляция	0,81	0,91	0,02	0,15	0,35	0,01	0,46	0,11
Сила дыхательных мышц	0,67	0,13	-0,16	0,32	0,02	0,08	0,31	0,43
6-минутная шаговая проба	0,05	0,08	0,32	0,28	-0,13	0,19	0,52	0,27
СДЛА	0,30	0,62	-0,26	0,22	-0,43	0,75	0,23	0,33
Данные КТВР ОГК:								
– Перибронхиальный фиброз	0,53	0,10	0,32	0,65	0,48	0,01	0,44	0,01
– Плевроапикальные спайки	0,04	0,43	0,35	0,06	0,50	0,14	0,06	0,32
– Локальный фиброз	0,51	0,07	0,26	0,42	0,04	0,31	0,26	0,52
– Воздушные ловушки	-0,08	0,9	0,16	0,30	0,27	0,04	0,38	0,08
Аллель GG гена ММП1	0,69	0,00	0,48	0,04	-0,11	0,34	-0,57	0,44
Аллель T гена ММП9	0,32	0,03	0,35	0,12	0,08	0,22	-0,21	0,59
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом								

Сопоставления неэмфизематозных морфологических находок с анамнестическими данными пациентов, перенесших пневмоторакс, представлены в таблице 11. При анализе данных были выявлены существенные различия в частоте выявления ДСТ и анамнезе курения. При попарном сравнении легкое курильщика реже ассоциировалось с ДСТ, чем субплевральный лентовидный цирроз ($p_{1-2}(\varphi) < 0,005$), при этом, в отличие от двух других подгрупп, у пациентов преобладали маловыраженные формы ДСТ ($p_{1-2}, p_{2-3}(\varphi) < 0,001$).

При анализе доли регулярных курильщиков легкое курильщика закономерно ассоциировалось с обязательным курением (100%), что было значимо больше, чем при других морфологических находках ($p_{1-2}, p_{2-3}(\varphi) < 0,001$).

При выборе клинических характеристик учитывалась гипотеза о возможной связи субплеврального лентовидного цирроза и перенесенного ранее эпизода СП. В связи с этим всем пациентам с первичным СП, резектаты легких которых были включены в морфологическую часть исследования, был задан дополнительный

вопрос о наличии когда-либо в прошлом эпизодов немотивированной одышки и/или кашля и/или боли в груди, в том числе при физической нагрузке, но не связанными с эпизодами респираторной инфекции и не послужившие поводом для диагностики пневмоторакса. Положительный ответ на данный вопрос был получен в 23,6% случаев (n=39). Среди пациентов, ответивших утвердительно, ДСТ диагностировалась в 95% случаев (n=37) с преобладанием выраженных форм 61,5% (n=24).

Таблица 11 - Клинико-морфологические сопоставления в зависимости от вида неэмфизематозных изменений легких и плевры

	Субплевральный лентовидный цирроз (n=78)	Легкое курильщика табака (n=102)	Внутриплевральные спайки (n=56)	p ₁₋₂₋₃ (H)
	1	2	3	
Возраст, Me(LQ-HQ)	22,1 (19,5-26,0)	27,1 (23,8-29,8)	23,5 (20,0-25,9)	>0,05
Мужчины, n(%)	68 (87,1)	93 (91,2)	48 (85,7)	>0,05
Женщины, n(%)	10 (12,9)	9 (8,8)	8 (14,3)	>0,05
Выявлена ДСТ, n(%)	72 (92,3)	80 (78,4)	49 (87,5)	<0,05
– в т.ч. выраженная, n(%)	43 (55,1)	32 (31,4)	34 (60,7)	<0,05
– в т.ч. маловыраженная, n(%)	29 (37,2)	48 (68,6)	15 (26,8)	<0,05
Регулярное курение, n(%)	50 (64,1)	102 (100%)	38 (67,8)	<0,05
Индекс курения, Me(LQ-HQ)	2,3 (1,6-3,5)	4,9 (2,8-7,0)	2,7 (1,9-5,0)	<0,05

Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом

При корреляционном анализе для неэмфизематозных изменений было выявлено всего две значимые взаимосвязи: слабая положительная связь между локальным фиброзом и субплевральным лентовидным циррозом (R=0,29) и положительная связь средней силы между симптомами хронического бронхита и легким курильщика табака (R=0,45).

Обобщенные результаты клинико-морфологических сопоставлений приведены на рисунке 5.



Рисунок 5 - Клинико-морфологические сопоставления у пациентов с ДСТ

Технология медицинской реабилитации

Пациенты с ДСТ приглашались на реабилитационный этап активно по результатам одномоментного обследования на предыдущих этапах исследования либо по обращаемости в центр ДСТ. Всего в исследование реабилитационного этапа было включено 174 пациента с ДСТ в возрасте 18-40 лет с признаками бронхолегочного синдрома, из них 17,2% женщин (n=30) и 82,8% мужчин (n=144).

Экспертно-реабилитационная диагностика и определение реабилитационного потенциала. Пациенты с ДСТ в силу особенностей критериев отбора не имели выраженных и значительных функциональных нарушений. Легкие нарушения функций были диагностированы у 58,7% обследованных (n=102), умеренные нарушения функций в 15,5% (n=27), выраженные нарушения в 5,2% (n=9). У большинства пациентов с ДСТ реабилитационный потенциал был расценен как средний или низкий, что связано, прежде всего, с особенностями психоэмоционального состояния пациентов, определяющего негармоническое отношение к своему здоровью, низкую приверженность к лечению и отсутствие мотивации к коррекции образа жизни.

Определение клинико-реабилитационных групп и типовые программы реабилитации. Клинико-реабилитационные группы формировались в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома с учетом возраста, образовательного уровня и социального статуса пациентов. Реабилитационные мероприятия носили непрерывно-курсовой характер, что достигалось путем ежедневного выполнения базовой части реабилитационного комплекса в домашних условиях в сочетании с реабилитационными курсами, которые проводились в амбулаторно-поликлинических условиях по схеме три раза в неделю 12 недель 2 раза в год. На основании общего алгоритма были разработаны типовые реабилитационные программы для каждого варианта бронхолегочного синдрома.

Реализация реабилитационных программ и оценка их эффективности. Эффективность индивидуальной реабилитационной программы для каждого пациента оценивалась после двух курсов медицинской реабилитации в центре ДСТ, т.е. через 12 месяцев после включения пациентов в реабилитационный этап исследования.

Оценка эффективности реабилитационных программ осуществлялась в соответствии с первичными и вторичными целями исследования и их конечными точками.

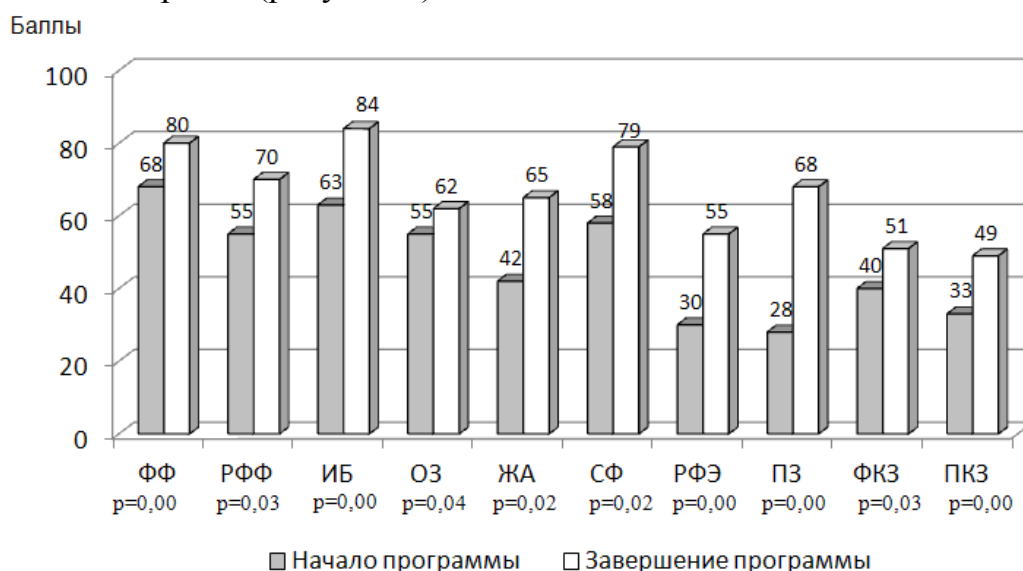
Первичная цель: оценить влияние реабилитационных программ на общее качество жизни пациентов с ДСТ, имеющих бронхолегочный синдром. Конечная точка: качество жизни пациента по опроснику SF-36.

Вторичные цели:

1. Оценить влияние реабилитационных программ на модифицируемые критерии, определяющие реабилитационный потенциал. Конечные точки: индекс курения, физическая работоспособность по тесту PWC150, эпизод спонтанного пневмоторакса, психоэмоциональное состояние (тесты САН, Спилбергера-Ханина, шкалы HADS-A и HADS-D), вегетативный тонус (опросник Вейна, индекс Хильденбранта), приверженность к лечению (опросник Мориски-Грин).

2. Оценить влияние реабилитационных программ на факторы, определяющие степень функциональных нарушений (функциональный класс). Конечные точки: симптомы хронического бронхита (опросник ECSC), гипервентиляционный синдром (Наймигенский опросник), оценка одышки по шкале MRC, обструктивные вентиляционные нарушения, сила дыхательных мышц, среднее давление в легочной артерии.

Улучшение качества жизни было зарегистрировано как для параметров психологического компонента здоровья, так и для параметров физического компонента здоровья (рисунок 6).



ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ИБ – интенсивность боли, ОЗ – общее восприятие здоровья, ЖА – жизненная активность, СФ – социальное функционирование, РФЭ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, ПЗ – психическое здоровье, ФКЗ – физический компонент здоровья, ПКЗ – психологический компонент здоровья

Рисунок 6 - Сравнительная характеристика параметров качества жизни поопроснику SF-36 для пациентов с ДСТ до и после реабилитации

Коррекция психоэмоциональных нарушений и улучшение социальной адаптации пациентов с ДСТ, достигались в относительно короткие сроки и приводили к существенному улучшению качества жизни пациентов уже в ближайшем периоде наблюдения. Воздействие на физический компонент здоровья лимитировалось необратимыми структурными изменениями со стороны различных органов и систем и предполагало более длительный период наблюдения, однако и для физического здоровья в ходе реабилитации были получены значимые положительные эффекты.

Параметры качества жизни и их динамика в ходе реабилитации у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома имели определенные отличия. Для пациентов с бронхитическим вариантом до начала реабилитации было характерно снижение качества жизни по шкалам «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и «психическое здоровье». Полученные данные соответствовали клинико-патогенетической характеристике группы, согласно которой интенсивное

курение пациентов с определенными психоэмоциональными нарушениями улучшало социальную адаптацию, но приводило к формированию хронической легочной патологии с типичной субъективной и объективной симптоматикой. После проведения реабилитационной программы у пациентов наблюдалось равномерное улучшение параметров качества жизни без снижения степени социального функционирования. Среди пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома также было много курильщиков, однако средние показатели качества жизни определялись, в большей степени, фактом перенесенного СП, который был ранее зарегистрирован у 45 из 63 пациентов группы. Показатели психического здоровья и эмоционального функционирования при гипервентиляционных проявлениях были самыми низкими среди всех пациентов с ДСТ, однако в ходе реабилитации для этой группы пациентов было получено и самое значительное улучшение качества жизни, приближающееся к показателям контрольной группы. У пациентов с торакодиафрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома снижение качества жизни в большей степени объяснялось выраженным характером диспластических проявлений за счет деформаций грудной клетки и позвоночника, слабого развития скелетных мышц и общей детренированности пациентов. После завершения программы значимый прирост показателей качества жизни был отмечен по всем шкалам опросника, в том числе и по шкалам физического компонента здоровья.

Отказ от курения являлся важнейшей целью курса реабилитационной программы для пациентов с любым вариантом бронхолегочного синдрома. Всего в течение 12 месяцев наблюдалось 87 курящих пациентов. Через 12 месяцев после включения в программу полностью отказались от курения 65,5% пациентов с ДСТ (n=57), существенно снизили интенсивность курения 21,8% пациентов (n=19), при этом 12,7 % (n=11) снизили интенсивность курения менее чем на 30% от исходного уровня (таблица 12). Пациенты с буллезным, гипервентиляционным и торакодиафрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома демонстрировали более высокую степень мотивации и более охотно отказывались от курения. Пациенты с бронхитическим вариантом полностью отказались от курения лишь в половине случаев, что объясняется исходно более высокими показателями индекса курения и степени никотиновой зависимости.

Таблица 12 - Результаты программы по преодолению курения табака у лиц с ДСТ в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома, n (%)

	Бр (n=39)	Бул (n=30)	ГВ (n=8)	ТД (n=10)	Всего (n=87)
Полный отказ от курения	20 (51,3)	22 (73,3)	8 (100)	7 (70)	57 (65,5)
Снижение на 30% и более	8 (20,5)	8 (26,7)	0 (0)	3 (30)	19 (21,8)
Снижение менее 30%	11 (28,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (12,7)

Увеличение физической работоспособности по тесту PWC150 через 12 месяцев реабилитации наблюдалось при всех вариантах бронхолегочного синдрома. Для всех вариантов различия были статистически значимыми ($p(\varphi) < 0,001$). Наибольший прирост (40-50%) был зарегистрирован для пациентов с бронхитическим и торакодиафрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома.

Среди пациентов реабилитационной группы без первичного СП в анамнезе, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного нового эпизода СП. В группе сравнения было зафиксировано четыре случая СП (11,1%). Среди пациентов, перенесших ранее эпизод СП и проходивших реабилитацию в течение года, за время наблюдения произошло два рецидива первичного СП, а в группе, отказавшейся от реабилитации, было зарегистрировано семь рецидивов (0,04% и 20,6% соответственно, $p(\varphi) < 0,005$). В ходе реабилитации у пациентов со всеми вариантами бронхолегочного синдрома было получено уменьшение выраженности субъективных и объективных проявлений вегетативной дисфункции. Тревожно-депрессивные расстройства были в большей степени характерны для бронхитического и гипервентиляционного вариантов, поэтому именно в этих подгруппах пациентов было зарегистрировано статистически значимое снижение частоты встречаемости субклинических и клинически значимых форм тревоги и депрессии по опроснику HADS. У всех пациентов было зафиксировано значимое увеличение среднего балла по шкале САН и повышение приверженности к выполнению врачебных назначений.

При оценке частоты встречаемости клиничко-функциональных составляющих бронхолегочного синдрома до начала программы и после ее завершения наиболее значимые изменения показателей были получены для бронхитического и буллезного вариантов бронхолегочного синдрома, что, вероятно, было связано с большим количеством курильщиков в обеих подгруппах, которые в ходе реабилитации отказались от курения (таблица 13).

Таблица 13 - Частота встречаемости клиничко-функциональных составляющих бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ до и после реабилитации, %

Показатель	Бр		Бул		ГВ		ТД	
	До n=56	После n=39	До n=63	После n=53	До n=25	После n=21	До n=30	После n=22
Продуктивный кашель	100	56,4*	39,7	22,6*	8,0	0,0	46,3	22,7
Гипервентиляционный синдром	3,6	0,0	0,0	0,0	100	66,7*	0,0	0,0
Одышка по MRC более 1 балла	39,3	20,5*	15,9	7,5	44,0	23,8	50,0	22,7*
Обструктивный синдром (спирометрия)	33,9	12,8*	30,2	15,1*	8,0	0,0	26,7	18,2
Слабость дыхательных мышц	7,1	5,3	0,0	0,0	0,0	0,0	23,3	9,1
Легочная гипертензия	3,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	4,5

* - Статистически значимо по сравнению с аналогичным показателем до реабилитации ($p(\varphi) < 0,05$)

Частота выявления соответствующих симптомов по данным Наймигенского опросника для пациентов с гипервентиляционным синдромом снизилась со 100% до 66,7% ($p(\varphi) < 0,01$). Для пациентов с торакодифрагмальным вариантом наиболее значимые изменения были выявлены в отношении показателя «одышка по шкале MRC более одного балла», частота встречаемости которого составила 50% и 22,7% до и после реабилитации соответственно ($p(\varphi) < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция исследования. Бронхолегочный синдром при ДСТ не ограничивается клиническими проявлениями нарушения структуры и функции соединительной ткани органов дыхания, но представляет собой совокупность клинических и параклинических симптомов, отражающих комплексное воздействие различных проявлений ДСТ на респираторную систему. Разработанный на основе математического анализа классификационный подход позволил выделить четыре варианта синдрома, представляющих собой разные виды клинической реализации генетических дефектов соединительной ткани, прямо и/или опосредованно определяющих структуру и функцию респираторной системы.

Основу буллезного варианта бронхолегочного синдрома составляют субплевральные воздушные полости, которые диагностируются у 25% лиц мужского пола с признаками ДСТ, ассоциируются с генетическими факторами, в частности, с носительством мутантных аллелей генов ММП1(-1607insG) и ММП9(C-1562T) и являются причиной развития не менее 75% всех случаев первичного СП в популяции. Закономерности формирования бронхитического варианта бронхолегочного синдрома при ДСТ заключаются в особенностях курительного поведения, приводящих к развитию хронического бронхита и центриацинарной эмфиземы с функциональными признаками ранних стадий бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции уже в молодом возрасте при небольшом анамнезе курения. Торакодифрагмальный вариант формируется вследствие одного из самых типичных проявлений ДСТ – деформаций грудной клетки и позвоночника, приводящих к нарушению геометрии грудной полости и развитию рестриктивных вентиляционных нарушений. Гипервентиляционный вариант проявляется типичной клиникой гипервентиляционного синдрома и тесно связан с вегетативной дисфункцией и невротическими расстройствами, характерными для пациентов с ДСТ.

С позиций предложенного классификационного подхода диагностические критерии ДСТ могут присутствовать в структуре одного из вариантов бронхолегочного синдрома, но не являются его обязательными составляющими. Результаты исследования подтвердили целесообразность выделения апикальных булл и трахеобронхиальной дискинезии как диагностических критериев ДСТ, но поставили под сомнение наличие этиопатогенетической связи между ДСТ и бронхоэктазами.

Патологические состояния и заболевания органов дыхания у лиц с ДСТ, генез которых не связан с дефектами соединительной ткани, целесообразно рассматривать как заболевания, ассоциированные с бронхолегочным синдромом, в связи с возможностью их патоморфоза и взаимоотношения.

Выделение клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ позволяет осуществлять своевременную диагностику патологии респираторной системы и персонализированно применять методы профилактики и медицинской реабилитации, обеспечивая значительный резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональными проявлениями бронхолегочного синдрома ДСТ более чем у половины обследованных являются продуктивный кашель, одышка и низкая толерантность к физическим нагрузкам в сочетании с функциональными признаками ранних стадий бронхиальной обструкции, легочной гиперинфляции, снижения силы дыхательных мышц и тенденции к формированию транзиторной легочной гипертензии. Кроме того, у 10% пациентов диагностируется дисфункциональное дыхание без признаков нарушения газового состава крови.
2. При проведении высокоразрешающих методов лучевой диагностики патогномичным признаком бронхолегочного синдрома являются субплеврально расположенные воздушные полости (буллы и/или блебы), которые диагностируются у 24,5% пациентов с ДСТ.
3. Частота встречаемости бронхолегочного синдрома как совокупности клинических и параклинических симптомов, отражающих комплексное воздействие различных проявлений ДСТ на состояние органов дыхания, составляет не менее 50% в структуре всех клинических синдромов ДСТ.
4. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при ДСТ (бронхитический, буллезный, гипервентиляционный, торакодиафрагмальный) отличаются клинико-функциональными проявлениями и имеют свои независимые предикторы из числа эндогенных и экзогенных факторов риска.
5. Дисплазия соединительной ткани выявлена у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и, с высокой долей вероятности, может рассматриваться в качестве непосредственной причины возникновения данного хирургического состояния.
6. Особенности спонтанного пневмоторакса, развившегося как осложнение буллезного варианта ДСТ, заключаются в более раннем возрасте возникновения первого эпизода, склонностью к рецидивированию, в том числе с контрлатеральной стороны и вероятностью малосимптомного течения, препятствующего своевременной диагностике. Рентгенологическим и видеоторакоскопическим эквивалентом перенесенного ранее пневмоторакса, в том числе не диагностированного клинически, является апикальный фиброз, морфологическим эквивалентом которого следует считать субплевральный лентовидный цирроз.
7. Наличие в генотипе индивида аллеля GG и мутантного гомозиготного генотипа GG/GG гена ММП1, а также аллеля Т, гетерозиготного генотипа С/Т и гомозиготного генотипа Т/Т гена ММП9 ассоциировалось с повышением риска развития первичного спонтанного пневмоторакса. В то же время частота носительства дефицитных аллелей PIZ и PIS составила 1,7% и 2,1% соответственно и не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой.
8. Клинико-морфологические сопоставления при исследовании резектатов легких пациентов с ДСТ позволили выявить закономерности формирования различных видов эмфиземы: буллезной, в генезе которой основное значение имеют генетические особенности пациента, в частности, носительство

мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1(-1607insG) и ММП9(C-1562T), и центриацинарной, основным этиологическим фактором которой является курение, приводящее к развитию хронического воспаления уже в молодом возрасте.

9. При составлении реабилитационных и профилактических программ для пациентов с бронхолегочным синдромом ДСТ персонифицированный подход, учитывающий клинический вариант синдрома, позволяет существенно увеличить резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании лиц с ДСТ независимо от повода обращения необходимо активно выявлять клинико-функциональные признаки бронхолегочного синдрома с помощью опросника ECSC для диагностики хронического бронхита, Наймигенского опросника, шкалы MRC, а также проводить спирометрическое и эхокардиографическое обследование не реже одного раза в год.
2. Для своевременной диагностики буллезного варианта ДСТ и определения риска возникновения спонтанного пневмоторакса целесообразно проведение МСКТ ОГК всем пациентам с ДСТ мужского пола в возрасте 15-18 лет.
3. В случае выявления субплеврально расположенных апикальных булл пациент с ДСТ должен быть информирован о необходимости модификации образа жизни, недопустимости курения и риске возникновения спонтанного пневмоторакса, в том числе малосимптомного.
4. При выявлении признаков бронхолегочного синдрома ДСТ целесообразно провести оценку факторов риска и определение клинического варианта синдрома (бронхитического, буллезного, гипервентиляционного, торакодифрагмального) с помощью соответствующего алгоритма.
5. У всех пациентов с ДСТ необходимо уточнять анамнез курения, проводить профилактику закуривания, либо, в случае регулярного курения, повышать мотивацию пациента и оказывать другие виды помощи, направленные на отказ от курения.
6. Все пациенты с ДСТ нуждаются в определении особенностей их психовегетативного статуса с использованием опросника Вейна, шкалы САН, шкалы Спилбергера-Ханина, госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.
7. При медико-генетическом консультировании пациентов с ДСТ, в том числе для определения индивидуального риска возникновения либо рецидивирования спонтанного пневмоторакса, целесообразно определять носительство мутантных аллелей генов ММП1 (-1607insG) и ММП9 (C-1562T).
8. У пациентов, перенесших эпизод первичного спонтанного пневмоторакса, необходимо активно выявлять признаки наследственных нарушений соединительной ткани и диагностировать клинические синдромы ДСТ, в том числе с использованием дополнительного лабораторно-инструментального обследования.
9. При выборе тактики хирургического пособия при первичном спонтанном

пневмотораксе целесообразно рассчитывать индивидуальный риск возникновения рецидива с помощью предложенного калькулятора.

10. Все пациенты с бронхолегочным синдромом ДСТ нуждаются в наблюдении в условиях специализированного реабилитационного центра, либо, при его отсутствии, в осуществлении реабилитационных и профилактических мероприятий на первичном этапе оказания медицинской помощи в соответствии с типовыми программами реабилитации и принципами профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116–120.
2. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинико-морфологическое исследование / Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 61–66.
3. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти / Г. И. Нечаева [и др.] // Российские медицинские вести. – № 3. – 2004. – С. 25–33.
4. Нечаева, Г. И. Функция внешнего дыхания у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, М. В. Вершинина, А. А. Хоменя // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II Конгресс Евроазиатского респираторного общества : сб. тр. конгр. – СПб., 2006. – С. 5.
5. Психологические аспекты табакокурения у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / А. А. Хоменя [и др.] // II Всероссийская науч.-практ. конференция «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» : [сб. статей]. – Омск, 2007. – С. 69–72. – (Прил. к журн. Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. LXXXVIII. – № 5).
6. Вершинина, М. В. Морфофункциональная характеристика бронхолегочной системы при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина // II Всероссийская науч.-практ. конференция «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» : [сб. статей]. – Омск, 2007. – С. 61–66. – (Прил. к журн. Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. LXXXVIII. – № 5).
7. Хоменя, А. А. Состояние свободно-радикального окисления и антипротеазной защиты у лиц с дисплазией соединительной ткани при табакокурении / А. А. Хоменя, М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2008. – Т. 6. – № 32. – С. 43–47. – (Серия «Биология, клиническая медицина»).
8. Вершинина, М. В. Эффективность программы по преодолению курения табака у студентов медицинской академии / М. В. Вершинина, А. А. Хоменя, Г. И. Нечаева // XVIII национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – Екатеринбург, 2008. – С. 141.

9. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии / Г. И. Нечаева [и др.] // UNESCO, Союз педиатров России, 2009. – 96 с. – (Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии).
10. Дисплазия соединительной ткани в практике терапевта и педиатра / Г. И. Нечаева [и др.] // Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / под ред. Т. И. Кадуриной, В. П. Горбуновой – СПб., 2008. – С. 837–899.
11. Респираторная мышечная дисфункция и низкая физическая активность у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 20–27.
12. Патогенетические аспекты возникновения спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани в зависимости от факта табакокурения / С. Е. Говорова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 41–45.
13. Наследственные нарушения соединительной ткани: Российские рекомендации / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – С. 1–24. – (Приложение № 5).
14. Нечаева, Г. И. Респираторная медицина и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г. И. Нечаева, М. В. Вершинина, С. Е. Говорова // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 5–11.
15. Нечаева, Г. И. Комплексная реабилитация пациентов со спонтанным пневмотораксом в центре дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, М. В. Вершинина, С. Е. Говорова // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – М., 2010. – С. 140.
16. Вершинина, М. В. Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / М. В. Вершинина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 1 (79). – С. 15–21.
17. Говорова, С. Е. Эффективность программы реабилитации у пациентов с буллезной эмфиземой и спонтанным пневмотораксом в центре дисплазии соединительной ткани / С. Е. Говорова, М. В. Вершинина // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 (104). – С. 110–113.
18. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 34–37.
19. Дисплазия соединительной ткани как предиктор возникновения рецидива первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста / С. Е. Говорова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6 (72). – С. 67–70.
20. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 43–47.

21. **Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения / М. В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 14–16.**
22. Vershinina, M. V. Spontaneous pneumothorax and Marfanoid phenotype / M. V. Vershinina, S. E. Govorova, G. I. Nechaeva // 21-st Annual Congress ERS : Abstracts. – Amsterdam, the Netherlands, 2011. – P. 441. – (Suppl. European Respiratory Journal. № 38 (55)).
23. Genetic analysis of Matrix Metalloproteinases gene polymorphisms in patients with hereditary connective tissue diseases / S. Govorova [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2011. – Vol. 1 (3). – P. 150–153.
24. Риск рецидива первичного спонтанного пневмоторакса у пациентов с дисплазией соединительной ткани / С. Е. Говорова [и др.] // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. науч. тр. – Уфа, 2011. – С. 10.
25. Genetic analysis of Matrix Metalloproteinases gene polymorphisms in patients with hereditary connective tissue diseases / S. Govorova [et al.] // International Journal Biomedicine. – 2011. – Vol. 1 (3). – P. 150-153
26. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : методические рекомендации для врачей / Г. И. Нечаева [и др.] ; ред. А. И. Мартынов. – М. : ООО «РГ ПРЕ100», 2011. – 52 с.
27. Дисплазия соединительной ткани : учебное пособие для системы послевузовской подготовки врачей / И. В. Друк [и др.]. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2011. – 91 с.
28. **Влияние табакокурения на состояние респираторного тракта у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – № 3. – Вып. 2. – С. 46–50.**
29. **Рецидивирующий и перемежающийся первичный спонтанный пневмоторакс у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 15–19.**
30. **Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 34–39.**
31. **Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? / М. В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 9. – С. 14–18.**
32. Computed tomography-detected apical bullae in young men with Marfanoid phenotype / M. V. Vershinina [et al.] // 22-nd Annual Congress ERS : Abstracts. – Vienna, Austria, 2012. – P. 438. – (Suppl. European Respiratory Journal. № 40 (56)).
33. Рентгенологическая семиотика патологии органов дыхания у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани по данным инспираторно-экспираторной МСКТ / М. В. Вершинина [и др.] // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник тр. конгр. – М., 2012. – С. 134.

34. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 46–51.
35. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 21–27.
36. Matrix metalloproteinases gene polymorphisms in the pathogenesis of primary spontaneous pneumothorax / S. Govorova [et al.] // 23-rd Annual Congress ERS : Abstracts. – Barcelona, Spain, 2013. – P. 300. – (Suppl. European Respiratory Journal. № 42 (57)).
37. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи : методические рекомендации для врачей / А. И. Мартынов [и др.] ; Российское научное медицинское общество терапевтов. – М., 2013. – 135 с.
38. Клинико-функциональные составляющие бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 2. – С. 34–40.
39. Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 70–74.
40. Эндогенные и экзогенные факторы риска формирования бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 10. – С. 3–11.
41. Эмфизема легких у молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинико-морфологические параллели / М. В. Вершинина [и др.] // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. – М., 2014. – С. 185.
42. Эффективность медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 50–55.
43. Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: клинико-морфологические параллели / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 340–349.
44. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения / Г. И. Нечаева [и др.] // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 29–36.
45. Khomenya, A. Marfanoid phenotype as a predictor of COPD of young patients / A. Khomenya [et al.] // 25-th Annual Congress ERS : Abstracts. – Amsterdam, the Netherlands, 2015. – PA3008. – (Suppl. European Respiratory Journal. № 46 (59)).
46. Verшинina, M. The weakness of the respiratory muscles in the genesis of dyspnea on Marfanoid phenotype / M. Verшинina [et al.] // 25-th Annual Congress ERS : Abstracts. – Amsterdam, the Netherlands, 2015. – PA2252. – (Suppl. European Respiratory Journal. № 46 (59)).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ	- альфа1-антитрипсин
БЭ	- буллезная эмфизема легких
Бр	- бронхитический вариант бронхолегочного синдрома
Бул	- буллезный вариант бронхолегочного синдрома
Гв	- гипервентиляционный вариант бронхолегочного синдрома
ДСТ	- дисплазия соединительной ткани
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖС	- жизнеспособность
ИЛ-8	- интерлейкин-8
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
КТВР	- компьютерная томография высокого разрешения
ММП	- матриксные металлопротеиназы
МОС	- максимальная объемная скорость
ННСТ	- наследственные нарушения соединительной ткани
ОАС	- общая антиоксидантная способность
ОГК	- органы грудной клетки
ОЗ	- общее здоровье
ОЕЛ	- общая емкость легких
ООЛ	- остаточный объем легких
ООС	- общая окислительная способность
ОФВ1	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПАЭ	- панацинарная эмфизема
ПЗ	- психологическое здоровье
ПМН	- полиморфноядерная нейтрофильная эластаза
РЭ	- роль эмоциональных проблем
СА	- социальная активность
СДЛА	- систолическое давление в легочной артерии
СОС	- средняя объемная скорость
СП	- спонтанный пневмоторакс
ТИМП	- тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
Тд	- торакодифрагмальный вариант
ФА	- физическая активность
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	- функциональная остаточная емкость
ФП	- физические проблемы
ЦАЭ	- центриацинарная эмфизема
MEP	- максимальное экспираторное ротовое давление
MIP	- максимальное инспираторное ротовое давление
SNIP	- назальное инспираторное давление