

**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты

Доктор медицинских наук, профессор Л.М. Гринберг

Доктор медицинских наук, профессор Г.И. Нечаева

Омск - 2015

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы).....	19
1.1. Дисплазия соединительной ткани: терминология, классификационные подходы.....	19
1.2. Развитие представлений о патологии органов дыхания при наследственных нарушениях соединительной ткани.....	22
1.3. Характеристика основных легочных и внелегочных проявлений дисплазии соединительной ткани и их влияние на состояние респираторной системы.....	26
1.4. Общие принципы ведения и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани.....	39
1.5. Методы и возможности респираторной реабилитации.....	40
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	43
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Протоколы этапов исследования.....	44
2.3. Методы исследования.....	49
Глава 3. Клинико-функциональные проявления патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста.....	67
3.1. Частота встречаемости и структура клинических синдромов дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста.....	67
3.2. Клинико-anamнестические составляющие бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани.....	72
3.3. Функциональное состояние респираторной системы у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани.....	76
3.4. Рентгенологическая семиотика поражения органов дыхания при дисплазии соединительной ткани.....	86

3.5. Качество жизни пациентов с дисплазией соединительной ткани и определяющие его факторы.....	91
Глава 4. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани.....	94
4.1. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани с позиций кластерного анализа.....	94
4.2. Экзогенные и эндогенные факторы риска бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани.....	96
4.3. Независимые предикторы формирования клинических вариантов бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани.....	105
4.4. Клинико-патогенетическая характеристика вариантов бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани.....	112
Глава 5. Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление дисплазии соединительной ткани.....	126
5.1. Общая характеристика группы пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.....	126
5.2. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.....	127
5.3. Молекулярно-генетические исследования у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.....	130
5.4. Рецидивирующее течение первичного спонтанного пневмоторакса у пациентов с дисплазией соединительной ткани.....	135
5.5. Морфологические изменения при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких.....	140
5.6. Эмфизема легких и другие изменения со стороны легких и плевры у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинико-морфологические сопоставления.....	154
Глава 6. Медицинская реабилитация и профилактика бронхолегочного синдрома у лиц с дисплазией соединительной ткани.....	163

6.1. Общая характеристика пациентов, включенных в реабилитационный этап исследования.....	163
6.2. Экспертно-реабилитационная диагностика и определение реабилитационного потенциала.....	164
6.3. Формирование клинико-реабилитационных групп и методы реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани.....	172
6.4. Принципы построения реабилитационных программ при различных клинических вариантах бронхолегочного синдрома.....	173
6.5. Реализация реабилитационных программ и оценка их эффективности..	182
6.6. Принципы профилактики бронхолегочного синдрома.....	196
Глава 7. Обсуждение результатов.....	199
Заключение.....	231
Практические рекомендации.....	235
Список сокращений и условных обозначений.....	237
Список литературы.....	239
Приложение А. Типовая реабилитационная программа при бронхитическом варианте бронхолегочного синдрома.....	272
Приложение Б. Типовая реабилитационная программа при буллезном варианте бронхолегочного синдрома.....	274
Приложение В. Типовая реабилитационная программа при торакодифрагмальном варианте бронхолегочного синдрома.....	276
Приложение Г. Типовая реабилитационная программа при гипервентиляционном варианте бронхолегочного синдрома.....	278

Введение

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 [280]. 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% [31, 63, 149].

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 [89]. 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 [88]. В отличие от таких ярких проявлений ДСТ как пролапсы клапанов сердца, гипермобильность суставов или деформации грудной клетки и позвоночника бронхолегочные критерии 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 [164]. 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.

Выделение бронхолегочного синдрома, 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.

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 [155, 212, 225]. Обследование пациентов с недифференцированными вариантами ДСТ также подтвердило более высокую, чем в общей популяции, частоту встречаемости буллезной эмфиземы, осложняющейся спонтанным пневмотораксом [20, 43, 134], трахеобронхиальной дискинезии [77], бронхоэктазов и пороков развития легких [120]. Были продемонстрированы особенности кардиореспираторной системы и состояние функции внешнего дыхания при различных вариантах нарушения геометрии грудной полости [86]. Изучены некоторые особенности хронических заболеваний

органов дыхания, развивающихся у пациентов с ДСТ, таких как обструктивный бронхит у детей и взрослых [90, 146], внебольничная пневмония [29], туберкулез легких [24], бронхиальная астма [148].

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.

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 дисплазии соединительной ткани;
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 (C-1562T), ММП12 (A-82G), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП) ТИМП1 (C536T), 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 (C-1562T).

Впервые определены и апробированы классификационные подходы, позволившие выделить бронхитический, буллезный, торакодифрагмальный и гипервентиляционный клинические варианты бронхолегочного синдрома и дать их клинико-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.

Приоритетными являются данные о том, что не менее 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом имеют признаки недифференцированной ДСТ, преимущественно выраженной (прогностически неблагоприятной) формы, а также более высокую частоту встречаемости носительства мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG), ММП9 (C-1562T). Впервые показано отсутствие клинически значимых

ассоциаций между фактом возникновения первичного спонтанного пневмоторакса и носительством мутантных аллелей генов системы антипротеазных ингибиторов PIZ и PIS. Впервые рассчитан риск возникновения и рецидивирования первичного спонтанного пневмоторакса в зависимости от наличия фенотипических и молекулярно-генетических критериев ДСТ.

Впервые морфологические изменения в резектатах легких у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом были изучены и сопоставлены с клиническими данными с позиций наследственного поражения соединительной ткани. Изучение клинико-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 спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста. Впервые были установлены клинические, рентгенологические и морфологические эквиваленты эпизода спонтанного пневмоторакса, не диагностированного ранее вследствие малосимптомного или бессимптомного течения.

Являются приоритетными данные об особенностях этиологических факторов, механизмов становления, а также клинико-функциональных и рентгенологических проявлениях хронического бронхита и центриацинарной 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 персонифицированной 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 спонтанного пневмоторакса 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 спонтанного пневмоторакса, 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: клинико-функциональные, рентгенологические, молекулярно-генетические, морфологические проявления бронхолегочного синдрома при ДСТ; экзогенные и эндогенные факторы, участвующие в формировании бронхолегочной патологии при ДСТ; разработка классификационных подходов; 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 клинико-морфологических сопоставлений уточнить роль ДСТ в этиопатогенезе буллезной эмфиземы и первичного спонтанного пневмоторакса 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.

На первом этапе в одномоментном сравнительном исследовании проводилась оценка клинических, функциональных, рентгенологических и молекулярно-генетических составляющих бронхолегочного синдрома. После кластеризации полученных данных методом пошагового регрессионного анализа определялись независимые предикторы формирования каждого кластера и формировались клинические варианты бронхолегочного синдрома ДСТ. На втором этапе также в одномоментном сравнительном исследовании уточнялась частота распространенности ДСТ в выборке пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом, после чего определялись предикторы рецидивирующего течения пневмоторакса. На этом же этапе осуществлялось морфологическое исследование резектатов легких пациентов, которым была проведена видеоторакоскопическая атипичная резекция легких в связи с эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса и проводились клинико-морфологические сопоставления. Третий этап был посвящен разработке и оценке эффективности реабилитационных программ при различных клинических вариантах бронхолегочного синдрома ДСТ в ходе динамического наблюдения за пациентами.

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 клинико-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 персонифицированно 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 были 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 Всероссийская конференция 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).

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.

Результаты исследования внедрены в практику ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, БУЗОО ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Клиники ГБОУ ВПО ОмГМУ 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 УрГМУ Минздрава России.

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.

Глава 1. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы)

1.1. Дисплазия соединительной ткани:

терминология, классификационные подходы [28, 97]

Концепция дисплазии соединительной ткани сформировалась в виде самостоятельного научного направления в конце 80-х годов прошлого века. Широкое обсуждение в англоязычной литературе гетерогенности клинических проявлений генетических синдромов, связанных с нарушениями соединительной ткани [197, 208, 217, 262], привело к появлению гипотезы «фенотипического континуума», на одном полюсе которого находятся единичные признаки наследственного поражения соединительной ткани, а на другом нозологически очерченные генетические синдромы [235]. Непосредственным поводом для широкого внедрения нового понятия в отечественную медицину стали работы омских ученых В.М. Яковлева и Г.И. Нечаевой, обративших внимание на высокую распространенность отдельных признаков синдромов Марфана и Элерса-Данло в популяции пациентов с деформациями грудной клетки [94, 164].

Основные терминологические и классификационные подходы в отношении ДСТ были сформулированы в 1990 году на симпозиуме, проходившем в г. Омске [136]. Было принято следующее определение: ДСТ - это генетически детерминированное состояние, возникающее вследствие нарушения метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся нарушением структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) и приводящее к формированию прогрессирующих морфо-функциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов.

Классификация ДСТ остается весьма сложной задачей. Отсутствие единой, общепринятой классификации ДСТ отражает разногласие мнений исследователей по данной проблеме в целом [57]. В настоящее время в Российские клинические

рекомендации включена классификация, предложенная Э.В. Земцовским, согласно которой выделяют десять диспластических синдромов и фенотипов. Основу алгоритма диагностики при этом составляют те же принципы деления диагностических критериев на большие и малые, как это сделано в согласованных рекомендациях по диагностике отдельных моногенных синдромов [88, 89]. Несмотря на несомненную научную значимость данного классификационного подхода, вызывает сомнение возможность ее использования в условиях реальной клинической практики для определения прогноза заболевания и тактики ведения пациентов [35].

Наиболее удобной с практической точки зрения продолжает оставаться разделение ДСТ на дифференцированные и недифференцированные варианты [93]. Дифференцированные ДСТ представляют собой относительно редко встречающиеся моногенные синдромы, для которых характерны определенный тип наследования и четко очерченная клиническая картина. В зависимости от характера генетического дефекта выделяют наследственные коллагенопатии (синдром Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, хондродисплазии и т.д.), наследственные фибриллинопатии (синдром Марфана, врожденная арахнодактилия), наследственные эластинопатии (синдром «вялой кожи», синдром Вильямса-Бурена) и многочисленные синдромы, связанные с генетическими дефектами белков внеклеточного матрикса [64]. По данным В.И. Горбуновой и Т.И. Кадуриной в настоящее время выделено более 250 синдромов, обусловленных мутациями в 118 генах, кодирующих коллагеновые и неколлагеновые белки межклеточного матрикса, а также морфогенетические белки соединительной ткани [63]. Число идентифицированных моногенных синдромов несомненно будет возрастать по мере совершенствования молекулярно-генетических методов исследования [44].

Клинические проявления недифференцированной ДСТ весьма разнообразны и встречаются в самых разных сочетаниях, формируя индивидуальный фенотип каждого пациента [66, 107, 237]. Существует мнение, что в ряде случаев недифференцированных ДСТ речь идет о редком моногенном синдроме,

диагностика которого невозможна без проведения молекулярно-генетического исследования [253]. Однако гораздо более вероятно, что разнообразие клинических фенотипов объясняется генетической гетерогенностью за счет отдельных мутаций в нескольких генах, существования аллельных серий одного и того же гена, а также возможностью развития клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов [64]. Генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии, особенностями пенетрантности и характером средовых факторов, что принципиально отличает фенотипические проявления ДСТ от врожденных (имеющихся при рождении) пороков и аномалий развития [93]. Время формирования признаков ДСТ в определенном смысле может служить отражением степени прогностической значимости генетического дефекта, тяжести диспластического процесса и вероятности формирования синдромной формы дисплазии [31]. В последнее время все большее понимание встречает интерпретация ДСТ как конституциональной основы для возникновения различных патологических состояний и приобретенных заболеваний [10, 156].

При отсутствии общепринятых критериев для постановки диагноза, имеющиеся на сегодняшний день данные о частоте встречаемости ДСТ неоднозначны. Распространенность дифференцированных форм ДСТ невелика. Так, частота синдрома Марфана в популяции оценивается как 1:10000-1:15000 [280]. Недифференцированная ДСТ, напротив, распространена очень широко. По данным различных авторов частота выявления в популяции недифференцированных вариантов ДСТ колеблется от 8% до 30% и более [93, 149].

Наиболее убедительные на настоящий момент данные свидетельствуют, что частота встречаемости ДСТ зависит от возраста обследованных лиц [31]. Признаки недифференцированных ДСТ проявляются в течение жизни: в период новорожденности выявление признаков ДСТ минимально; в возрасте 4-5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов, в 10-12 лет — торако-диафрагмальный синдром, плоскостопие, миопия, в подростковом и молодом

возрасте - сосудистый синдром. Своеобразным критическим периодом является подростковый возраст, когда прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани от дошкольного возраста к подростковому может составлять более 300%. Как правило, у абсолютного большинства пациентов с недифференцированной формой ДСТ в возрасте 35-40 лет и старше риск появления нового признака минимален. Основную проблему в данной возрастной группе составляют осложнения диспластических синдромов, определяющие инвалидизацию и смертность пациентов.

Подобная динамика объясняется прогрессивным характером манифестации признаков ДСТ в периоде максимального роста организма, связанной с увеличением общей массы соединительной ткани. Несомненно, что проведение полномасштабных эпидемиологических исследований распространенности ДСТ в популяции является насущной задачей ближайшего будущего.

Как любая относительно новая теория концепция ДСТ имеет много спорных и неоднозначных положений, являющихся предметом критики и поводом для постоянной дискуссии [57]. В то же время не вызывает сомнения практическая значимость проблемы. Несмотря на гетерогенность и фенотипическую индивидуальность проявлений недифференцированных ДСТ, проблемы со здоровьем, заставляющие пациента обращаться к врачу, достаточно типичны и требуют унифицированных подходов. Практический опыт убедительно свидетельствует о востребованности навыков ведения пациентов с ДСТ как узкими специалистами, так и врачами первичного звена [50, 92].

1.2. Развитие представлений о патологии органов дыхания

при наследственных нарушениях соединительной ткани [28, 53, 97]

Основное внимание исследователей традиционно уделяется кардиологическим аспектам патологии, о чем свидетельствует, в частности, создание секции Всероссийского научного общества кардиологов «Дисплазия соединительной ткани сердца», а также бурная полемика относительно принципов классификации и терминологии, не утихающая в специализированных

изданиях [57]. Специалисты по респираторной медицине более сдержанно относятся к появлению новой концепции, и вопросы о роли ДСТ в развитии патологии органов дыхания гораздо реже выносятся на широкое обсуждение [97].

Принято считать, что на патологию легких при синдроме Марфана впервые обратили внимание в 1926 году при обнаружении у больного эмфиземы правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого [286]. По мере накопления данных к проявлениям бронхолегочной патологии при синдроме Марфана стали относить врожденные пороки развития легких, диффузную или буллезную эмфизему, поликистоз и бронхоэктазы [206, 244, 268]. Большое количество работ было посвящено спонтанному пневмотораксу как серьезному осложнению, требующему неотложных лечебных мероприятий [48, 252]. Практически те же данные имеются и в отношении синдрома Элерса-Данло и синдрома гипермобильности суставов [22, 225, 227, 238, 299]. Гентские критерии диагностики синдрома Марфана рассматривают спонтанный пневмоторакс и апикальные буллы как малые диагностические критерии, свидетельствующие о «вовлеченности» системы органов дыхания [295, 318].

Частота поражения органов дыхания при моногенных синдромах составляет около 10% [212, 313], а по данным М.Д. Шахназаровой до 25% при целенаправленной диагностике [155]. Помимо структурных изменений собственно органов дыхания авторы отмечали наличие деформаций грудной клетки и позвоночника и анализировали зависимость нарушения функции внешнего дыхания от характера и степени выраженности дефекта [329]. Кроме того, были получены данные об особенностях течения приобретенных заболеваний органов дыхания у пациентов с моногенными синдромами [79, 187].

Поскольку фенотипические признаки недифференцированной ДСТ широко распространены в популяции, у исследователей появилась возможность изучить состояние респираторных отделов на достаточно большой и однородной выборке пациентов. В работе Г.И. Нечаевой приводятся результаты обследования 230 пациентов с недифференцированной ДСТ в возрасте от 14 до 35 лет. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании у 20% пациентов были

диагностированы трахеобронхомегалия, трахеобронхомалия, бронхоэктазии, кистозная гипоплазия и буллезная эмфизема, в том числе осложненная спонтанным пневмотораксом [94]. Полученные результаты были ожидаемы и с точки зрения авторов не нуждались в дополнительной трактовке, т.к. полностью соответствовали находкам при моногенных синдромах. Аналогичные данные были получены В.В. Потаповым при обследовании 85 пациентов с недифференцированной ДСТ [109]. В более поздних работах к перечню диспластикозависимых изменений были добавлены трахеобронхиальная дискинезия, синдром Вильямса-Кемпбелла и бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке [31, 87, 164]. До последнего времени выделение этих критериев казалось абсолютно логичным и их наличие у 15-20% пациентов с ДСТ неоднократно подтверждалось как в педиатрической, так и в терапевтической практике [23, 37].

С течением времени возникла парадоксальная ситуация, при которой направление, связанное с изучением пульмонологических аспектов ДСТ, существует изолированно от официальной респираторной медицины. В определенной степени это можно объяснить тем фактом, что в перечень диагностических критериев ДСТ были включены врожденные пороки легких и бронхоэктазии, в то время как, по мнению многих авторов, в современной пульмонологии нет более запутанного и спорного понятия, чем порок развития легкого [76]. Создалось впечатление, что новая теория претендует на объяснение едва ли не всех состояний, связанных с нарушением стромальной устойчивости бронхов и альвеол. Действительно, опыт наблюдений, накопленный за несколько десятилетий, свидетельствовал о частом сочетании диспластического фенотипа и врожденных пороков развития. Более того, при целенаправленном поиске фенотипических критериев ДСТ у пациентов с морфологически верифицированными врожденными пороками легких в 100% случаев была диагностирована недифференцированная ДСТ с вовлечением в процесс сразу нескольких органов и систем и крайней степенью выраженности диспластических изменений [106]. По данным А.К. Байгенжина и Н.А. Рутенко наличие признаков

ДСТ в несколько раз повышает вероятность диагностики пороков развития легких [120].

Новое осмысление концепции сложилось в последние годы при работе экспертов над Российскими рекомендациями «Наследственные нарушения соединительной ткани», согласно которому ДСТ представляет собой генетически обусловленное состояние, клинические признаки которого отсутствуют в момент рождения, но прогрессивно проявляются в постнатальном периоде [88]. Было решено, что врожденные пороки бронхов и легких не должны рассматриваться в качестве висцеральных фенотипических критериев ДСТ. Согласно общепринятому определению врожденный порок развития — морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате генетически детерминированного нарушения эмбриональной дифференцировки [38]. Малые аномалии развития — анатомические врожденные изменения, выходящие за пределы нормальных вариаций, но не нарушающие функцию органа. Малые аномалии развития являются неспецифическими признаками эмбрионального дисморфогенеза и указывают на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врожденной или наследственной патологии [76]. Буллезная эмфизема, трахеобронхиальная дискинезия и бронхоэктазы (за исключением дизонтогенетических), напротив, представляют собой состояния, которые, несмотря на их несомненную генетическую детерминированность, отсутствуют при рождении ребенка и формируются в постнатальном периоде. При этом существенную роль играют средовые факторы — респираторные инфекции, образ жизни, курение, адекватность лечебно-реабилитационных мероприятий и т.п. [38]. Согласно новому подходу частое сочетание врожденных пороков развития легочных структур и фенотипических признаков ДСТ, которое неоднократно отмечали исследователи, скорее отражает общность нарушений эмбриогенеза, чем наличие причинно-следственных связей между пороками легких и ДСТ [35]. Отметим, что при определении дефиниций окончательного консенсуса между экспертами достичь так и не удалось, свидетельством чему является выделение врожденных

пороков и аномалий в качестве диагностических критериев ДСТ в национальных рекомендациях педиатрической группы Российского научного общества терапевтов [87].

1.3. Характеристика основных легочных и внелегочных проявлений дисплазии соединительной ткани и их влияние на состояние респираторной системы [97]

Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс трахеи и бронхов).

В научной литературе нет единого общепринятого термина для обозначения нарушения упругости и эластических свойств трахеи и главных бронхов с экспираторным западением мембранозной части в просвет воздухоносных путей. Чаще всего используются термины «трахеобронхиальная дискинезия», «дистония трахеи и бронхов», «экспираторный коллапс трахеи и бронхов», «пролапс трахеи», «экспираторный стеноз трахеи» [9, 124, 186]. Термины «трахеомалация» и «трахеобронхомегалия» обозначают крайнюю степень размягчения хрящевого каркаса с определенной клинической симптоматикой и отчетливыми функциональными нарушениями. Как правило, подобные изменения характеризуются ранним развитием дыхательной недостаточности и рассматриваются в рамках пороков развития [209, 322].

Частота выявления трахеобронхиальной дискинезии определяется диагностическим подходом, поэтому однозначного мнения по этому поводу не существует. При скрининговом исследовании, проведенном В.П. Скиба, признаки пролапса мембранозной стенки дыхательных путей были выявлены примерно у 4% лиц без заболеваний органов дыхания и у 7% пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [127].

Гипотеза о взаимосвязи трахеобронхиальной дискинезии и наследственных нарушений соединительной ткани впервые прозвучала в работах ученых омской школы [164]. В дальнейшем гипотеза была подтверждена данными клинических исследований. Так у 83,3% пациентов с малыми аномалиями развития сердца было отмечено наличие признаков трахеобронхиальной дискинезии по данным

спирометрии, причем вероятность поражения трахеи и бронхов определялась выраженностью диспластических изменений [61, 135]. По данным Т.Б. Кучмаевой и П.С. Филипенко при обследовании 218 больных с хроническими заболеваниями органов дыхания и признаками ДСТ трахеобронхиальная дискинезия была выявлена в 84% случаев. При этом степень нарушения бронхиальной проходимости имела прямую корреляционную зависимость от количества фенотипических маркеров ДСТ [77].

Клиническая картина трахеобронхиальной дискинезии включает проявления как самого экспираторного пролапса, так и сопутствующих заболеваний легких. Она во многом зависит от протяженности поражения трахеобронхиального дерева, степени обструкции бронхов и активности воспалительного процесса, поэтому симптоматика данной патологии довольно многообразна [83]. В связи с этим диагностика трахеобронхиальной дискинезии на основании клинической симптоматики затруднена. Тем не менее, наличие у больных таких признаков, как приступы лающего кашля, одышка, удушье, потеря сознания при кашле позволяет заподозрить трахеобронхиальную дискинезию и применить специальные методы диагностики [125].

Фибробронхоскопия, без сомнения, является наиболее информативным методом диагностики трахеобронхиальной дискинезии. Одним из главных эндоскопических признаков является выраженное баллонообразное пролабирование мембранозной части трахеи и (или) крупных бронхов при проведении функциональных проб. В тяжелых случаях задняя стенка трахеи почти соприкасается с передней стенкой во время спокойного дыхания. Как показали результаты исследований, эндоскопическая картина различается в зависимости от конституциональных особенностей трахеи и бронхов, упругости хрящевых полуколец, наличия или отсутствия трахеобронхомалиции и характера основного заболевания легких [9].

В последнее время пользуется популярностью диагностика трахеобронхиальной дискинезии по данным спирометрии. Препятствие, возникающее при выдохе на уровне главных бронхов и трахеи, фиксируется на

спирограмме в виде дополнительных зубцов (симптом «заслонки») на нисходящей части кривой «поток-объем». Подобного рода кривую впервые описал F. Wyss в 1954 г. В последующем были выявлены и другие характерные изменения формы кривой: деформация с появлением дополнительных волн, отсутствие пика форсированного выдоха; «платообразная» форма. В целом чувствительность метода анализа формы кривой «поток-объем» для диагностики трахеобронхиальной дискинезии составляет 60-70% [61, 132].

Детальному изучению особенностей патогенеза развития дыхательной недостаточности у больных с трахеобронхиальной дискинезией была посвящена работа Т.Б. Кучмаевой [77]. На основании анализа результатов функционального исследования авторы предложили схему этиопатогенеза с формированием «порочного круга» и выделили нарушение механики дыхания со стороны трахеи и главных бронхов в качестве основного фактора развития хронической дыхательной недостаточности у больных с трахеобронхиальной дискинезией. С точки зрения авторов эти нарушения имеют самостоятельное значение и сопровождаются ухудшением бронхиальной проходимости, степень и выраженность которой находятся в зависимости от степени экспираторного пролапса.

Спонтанный пневмоторакс

Под спонтанным пневмотораксом (СП) понимают состояние, характеризующееся скоплением воздуха в плевральной полости вследствие возникновения патологического сообщения плевральной полости с воздухоносными путями, не связанное с травмами или лечебными воздействиями [3, 191]. Для первичного (идиопатического) спонтанного пневмоторакса, в отличие от вторичного, установить этиологические факторы не удастся [297]. По мнению большинства авторов, непосредственной причиной первичного спонтанного пневмоторакса является буллезная эмфизема с прогрессирующим истончением стенок и разрывом субплеврально расположенных эмфизематозных булл [142, 273]. Однако в нескольких крупных исследованиях не было выявлено взаимосвязи между буллезными изменениями и возникновением или

рецидивированием первичного спонтанного пневмоторакса [224, 288, 302], что, возможно, было связано с применением недостаточно информативных методов визуализации воздушных полостей [265].

Представления об этиологии и патогенезе буллезной эмфиземы легких неоднозначны и противоречивы, несмотря на многочисленные исследования, посвященные этому вопросу. Одной из первых теорий происхождения эмфиземы явилась сосудистая гипотеза российского ученого Э. Изаксона [59], предположившего, что первичные изменения при эмфиземе происходят в капиллярном русле альвеол. До 60-х годов XX века основное значение имела механическая теория, в основе которой лежали опыты по искусственному воспроизведению эмфиземы [6]. Обструктивная гипотеза развития эмфиземы легких, сформулированная в 1949 году, предполагала, что по мере сужения бронхов повышается внутригрудное давление с формированием вентильного механизма и так называемой «воздушной ловушки», что приводит к увеличению альвеол в размерах, их атрофии и разрыву межалвеолярных перегородок [202]. В нескольких работах была показана связь спонтанного пневмоторакса с перепадами атмосферного давления, в частности, при обследовании летчиков [303].

Практически во всех исследованиях, направленных на установление причин буллезной эмфиземы, демонстрируется роль курения [33, 292, 306]. Доказано, что риск развития пневмоторакса у курильщиков во много раз выше, чем у некурящих пациентов [200, 307]. В то же время имеется ряд наблюдений, свидетельствующих о возникновении первичного спонтанного пневмоторакса у никогда ранее не куривших пациентов [264, 272].

Спонтанный пневмоторакс чаще встречается у мужчин, причем соотношение мужчин и женщин колеблется от 3:1 до 10:1 [65, 104, 240]. Учитывая, что протективное действие прогестерона в отношении коллагена было подтверждено в экспериментальных условиях, представляется логичным объяснить выявленные особенности различиями гормонального фона [251].

Многие авторы указывали на существование наследственной предрасположенности к возникновению спонтанного пневмоторакса, что подтверждалось случаями «семейного» пневмоторакса и частым выявлением аномалий развития дистальных отделов бронхиального дерева у этих больных [195, 274, 276].

В каталоге генов OMIM как наиболее вероятные генетические причины первичного спонтанного пневмоторакса (OMIM#173600) названы семейный спонтанный пневмоторакс, дефицит альфа1-антитрипсина (ААТ) и наследственные заболевания соединительной ткани [275].

В ретроспективном исследовании Abolnic с соавторами семейный анамнез был выявлен у 33 из 289 пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом, однако при этом не были исключены другие возможные генетические причины заболевания [276]. В 2005 году Gunji предположил, что семейный пневмоторакс может являться частью клинического спектра редкого синдрома Birt-Hogg-Dube [267]. В дальнейшем гипотеза была подтверждена результатами молекулярно-генетических исследований [166, 207, 254]. К сожалению, поиск возможных мутаций в гене фолликулина, ответственного за развитие данного синдрома, имеет определенные технические трудности, поэтому в дальнейшем серьезных исследований по этому вопросу практически не проводилось.

Наличие взаимосвязи между возникновением эмфиземы легких и недостаточностью альфа1-антитрипсина общеизвестна и неоднократно подтверждалась исследователями [220, 242, 265]. Однако, в отношении буллезной эмфиземы, осложнившейся первичным спонтанным пневмотораксом у молодых пациентов, данные неоднозначны. Иногда именно обследование пациентов по поводу спонтанного пневмоторакса служит поводом для выявления дефицита ААТ [216, 311]. В то же время в ряде исследований не удалось выявить исходного понижения концентрации ААТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом ни в сыворотке крови, ни в лаважной жидкости [272], хотя содержание ингибиторов протеаз менялось в ходе лечения [60]. Имеются наблюдения, когда авторы обнаруживали не снижение, а повышение содержания

ААТ, объясняя этот факт воспалительной реакцией плевры на введение дренажной трубки [34]. Попытки идентификации дефицитных аллелей гена PI (PIZ и PIS) среди пациентов с буллезной эмфиземой также не внесли ясности в изучаемый вопрос. Данных о частоте встречаемости дефицитных аллелей гена PI при первичном спонтанном пневмотораксе в доступной литературе крайне мало, и они, как правило, носят характер описания отдельных случаев [266].

Одним из наиболее перспективных направлений генетики эмфиземы является изучение матриксных металлопротеиназ – семейства цинк-содержащих протеолитических ферментов, обеспечивающих катаболизм компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани. Спектр биохимических и клинических проявлений, связанных с данной группой протеаз, касается многих заболеваний [203], в том числе и заболеваний органов дыхания [239]. Активно изучается патогенетический вклад ММП в процессы воспаления и ремоделирования легких [117, 179] и их взаимодействие с другими группами протеаз [262, 300]. Исследуются закономерности формирования хронической бронхолегочной патологии [118, 193], особое внимание уделяется поиску значимых ассоциаций с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких [11, 108, 194, 328], в том числе при коморбидной патологии [129]. Появились данные о вкладе ММП в развитие бронхолегочной дисплазии у детей [82]. Тем не менее, в литературе отсутствуют данные об ассоциации полиморфизма генов ММП с буллезной эмфиземой легких и первичным спонтанным пневмотораксом.

Рецидивирование первичного спонтанного пневмоторакса представляет собой серьезную проблему, решению которой было посвящено большое количество исследований [12, 205, 248, 283]. По мнению большинства авторов одним из основных факторов риска возникновения и рецидивирования пневмоторакса является рост пациента, а, точнее, соотношение роста к массе тела [12]. Существует несколько гипотез, пытающихся объяснить связь между риском возникновения первичного спонтанного пневмоторакса и телосложением пациентов. В 1976 году S.F. Stephenson отметил наличие острого внутреннего

края 1 и 2 ребер у 28 из 49 пациентов, прооперированных по поводу первичного спонтанного пневмоторакса [312]. В других исследованиях возникновение булл объяснялось ухудшением кровоснабжения апикальных отделов «длинных и узких» легких. Ретроспективный анализ темпов физического развития пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом позволил сделать предположение, что к возникновению градиента давления предрасполагает непропорционально быстрое увеличение вертикальных размеров грудной клетки в период «скачка роста» в пубертатном периоде [281].

В 80-х годах прошлого века астенический тип конституции стал рассматриваться не только в аспекте механического действия узкой грудной клетки на внутренние органы, но и как маркер генетически детерминированной слабости соединительной ткани. Наличие фенотипических маркеров ННСТ, в частности деформаций грудной клетки и позвоночника и пролапса митрального клапана, было выявлено примерно у 50% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом [20, 134, 282, 301].

Согласно Гентским критериям диагностики синдрома Марфана спонтанный пневмоторакс и апикальные буллы являются малыми диагностическими критериями, свидетельствующими о вовлеченности системы органов дыхания [295, 318]. Частота выявления буллезной эмфиземы легких и спонтанного пневмоторакса при моногенных синдромах составляет в среднем 5-10%, причем многие авторы отмечают склонность пневмоторакса к многократному рецидивированию [48, 296, 299].

В работах, посвященных ДСТ, также приводятся данные о высокой частоте встречаемости случаев спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста. Так в наблюдениях Г.И. Нечаевой у пациентов в возрасте 18-35 лет с признаками ДСТ распространенность спонтанного пневмоторакса составила около 10% [94]. С.М. Гавалов и В.В. Зеленская, наблюдая детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ, зарегистрировали развитие спонтанного пневмоторакса у 5% пациентов, причем в половине случаев осложнение не было связано с тяжелым приступом удушья [37]. Г.П. Василенко и Г.Н. Верещагина использовали термин "диспластическое

легкое", основным проявлением которого считали спонтанный пневмоторакс, причем отмечали склонность к рецидивирующему течению и большой вероятности послеоперационных осложнений [134]. В.И. Нечаев указывает, что генетические маркеры ДСТ среди больных с буллезной эмфиземой встречаются в несколько раз чаще, чем среди практически здоровых лиц [91].

В отношении патоморфологии бронхолегочных изменений при ННСТ имеются лишь единичные работы, материал для которых был получен при изучении резектатов легких при спонтанном пневмотораксе [143, 227, 241]. Исследователи описывают типичные для буллезной эмфиземы изменения в виде деструкции межалвеолярных перегородок, симптомокомплекса легкого курильщика, характерных изменений со стороны плевры.

Хотя в большинстве работ указывается на отсутствие изменений функции внешнего дыхания при первичном спонтанном пневмотораксе остается открытым вопрос о возможности прогрессирования эмфизематозных изменений и отдаленных результатах хирургического лечения. Этой проблеме посвящается все большее количество исследований, данные которых неоднозначны [257, 261]. В работе Н.Р. Becker et al. анализировались отдаленные результаты радикального оперативного лечения 31 пациента со спонтанным пневмотораксом. В течение 72 месяцев у 16 из них вновь развились буллы на верхушках оперированных легких [192]. В проспективном исследовании, проведенном А.А. Харькиным, через 7 лет после радикального оперативного лечения спонтанного пневмоторакса у 87% пациентов были выявлены апикальные буллы, причем в большинстве случаев они были двусторонними [145].

Имеются отдельные сообщения о возможности развития у пациентов с ДСТ не только буллезной, но и диффузной эмфиземы, не связанной с ХОБЛ, однако результаты этих исследований представляются неоднозначными и требуют уточнения [21, 91, 105].

Бронхоэктазы

В последние десятилетия вновь усилился интерес исследователей к проблеме бронхоэктатических деформаций, что связано с улучшением диагностических

возможностей и, как следствие, с повышением частоты выявляемости данной патологии. Так, если до недавнего времени в США и странах Европы бронхоэктазы относили к редким видам патологии, то сейчас все в большем количестве публикаций прямо говорится о необоснованности такого подхода [174, 304]. Традиционно считалось, что по данным рентгенографии органов грудной клетки бронхоэктазы выявляются у 0,1-0,2% обследованных лиц, в то время как по данным патологоанатомических исследований выявляемость бронхоэктазов возрастает до 2–4% [126]. В большом исследовании J. Tohoku, опубликованном в 2010 году, при скрининговом обследовании почти 6 тысяч здоровых взрослых людей с помощью компьютерной томографии высокого разрешения, бронхоэктазы были диагностированы более чем у 9% обследованных, причем почти в половине случаев у пациентов отсутствовали какие-либо респираторные симптомы [242].

Традиционно бронхоэктазы классифицируют по форме, характеру содержимого, механизмам возникновения и т.д. Круг заболеваний и состояний, при которых обнаруживаются бронхоэктазы, настолько широк, что некоторые авторы считают понятие «бронхоэктаз» скорее патологоанатомическим и морфологическим, нежели клиническим и нозологическим [150].

Врожденные бронхоэктазы встречаются довольно редко и в настоящее время их относят к особому варианту порока развития - секвестрации легкого [172]. В подавляющем большинстве случаев бронхоэктазы формируются в детском или юношеском возрасте. С известной долей условности их разделяют на первичные (дизонтогенетические) и вторичные [62]. Первичные (дизонтогенетические) бронхоэктазы диагностируют в тех случаях, когда не удастся выявить какую-либо другую причину кроме генетически детерминированной слабости бронхиальной стенки. В эту группу относят и бронхоэктазы у пациентов с синдромом Марфана и другими моногенными синдромами ННСТ [175, 232, 244]. Имеются данные о возникновении бронхоэктазов при недостаточности ААТ, трахеобронхомегалии и других врожденных аномалиях и генетических заболеваниях легких [167, 298, 304].

Вторичные бронхоэктазы могут быть обусловлены любыми причинами, вызывающими повреждение легких. Чаще всего вторичные бронхоэктазы развиваются при интерстициальных заболеваниях легких, саркоидозе, коллагенозах и т.д. [126].

Этиопатогенетическая гетерогенность и невозможность точной диагностики врожденного либо приобретенного генеза бронхоэктазов у взрослого человека определило отсутствие единого мнения экспертов в отношении диагностической ценности бронхоэктазов как фенотипического критерия ННСТ. Более того, поиску взаимосвязи бронхоэктазов и ННСТ посвящено гораздо меньшее количество исследований, чем, например, спонтанному пневмотораксу. В работе М.Д. Шахназаровой при обследовании 62 пациентов с моногенными синдромами бронхоэктазы были выявлены в 14,5% случаев, причем почти все среди пациентов с синдромом Элерса-Данло [155]. При изучении недифференцированных форм ДСТ бронхоэктазы диагностировались в 8-10% случаев и часто сочетались с врожденными пороками легких, что в определенной степени затрудняло интерпретацию результатов [94]. Интересные данные получены Н.А. Рутенко при обследовании пациентов молодого возраста с бронхоэктатической болезнью, подтвержденной при инструментальном обследовании. Из 78 пациентов фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии были выявлены в 88% случаев, что в четыре раза превышало показатели скринингового обследования здоровых лиц. При этом выраженность ДСТ коррелировала с распространенностью и тяжестью бронхолегочной патологии и рассматривалась как предиктор неблагоприятного течения бронхоэктатической болезни [120].

Роль внелегочных факторов в определении состояния органов дыхания при ДСТ

В настоящее время, в отечественной литературе деформации грудной клетки и позвоночника, как правило, рассматриваются как одно из проявлений ДСТ [86, 109]. В англоязычной литературе имеются описания сочетания патологии позвоночника и других проявлений наследственных поражений соединительной

ткани, однако еще в 2012 году они оценивались как «неизвестная ранее ассоциация» [321].

Патология грудной клетки при ННСТ описывается в рамках торако-диафрагмального синдрома и предполагает наличие тех или иных видов деформации грудной клетки и/или позвоночника [87, 88]. Чаще всего у пациентов с ННСТ диагностируются астеническая форма грудной клетки, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки и различные деформации позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы-гиперлордозы, синдром прямой спины и др.) [93].

Нарушения механики дыхания при сколиозах и деформациях грудной клетки неоднократно являлись предметом исследования [229, 294]. Принято считать, что среди заболеваний грудной клетки кифосколиоз вызывает наиболее грубые рестриктивные нарушения. Инвалидизация пациентов при кифосколиозе связана прежде всего с ухудшением переносимости физической нагрузки. Максимальное потребление кислорода может уменьшаться до 60–80% от должного значения [310, 316]. У отдельных больных наблюдается синдром ночного апноэ [294]. При воронкообразной грудной клетке, которая является наиболее частым вариантом деформации у лиц с ННСТ, у пациентов до 20 лет основной жалобой является наличие косметического дефекта. Одышка при физической нагрузке наблюдается у 30–70% больных. Другие жалобы включают загрудинные боли, сердцебиение, частые респираторные инфекции. Изменение функциональных параметров при воронкообразной деформации грудины зависит от ее степени и чаще также характеризуется рестриктивным типом вентиляционных нарушений [109, 316].

Дыхательные мышцы наряду с дыхательным центром и проводящими нервными путями, составляют так называемую «респираторную помпу», обеспечивающую процесс альвеолярной вентиляции. Нарушение функции дыхательных мышц приводит к развитию диспноэ, снижению переносимости физических нагрузок и ряду других неблагоприятных процессов [139]. Оценка функции дыхательных мышц – относительно новое, но активно развивающееся направление респираторной медицины. Нарушение функции дыхательных мышц

условно подразделяют на утомление дыхательных мышц - снижение силы и скорости сокращения в результате их чрезмерной работы, и слабость дыхательных мышц - снижение силы дыхательных мышц в покое [183]. При обструктивных заболеваниях снижение силы дыхательных мышц связано с гиперинфляцией, которая ставит диафрагму в невыгодные условия [19, 158]. Состояние дыхательных мышц, по мнению исследователей коррелирует со снижением массы тела у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и является предиктором неблагоприятного течения данного заболевания [263, 290]. Ряд авторов обращает внимание на особенности строения и функции дыхательных мышц у детей с деформациями грудной клетки и позвоночника [250]. Большинство публикаций посвящено влиянию тренировки дыхательных мышц на эффективность реабилитационного процесса у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями [103, 234, 243]. Однако мы не встретили в доступной литературе данных о состоянии дыхательных мышц при наследственных нарушениях соединительной ткани.

Важным внелегочным фактором, определяющим состояние органов дыхания, является также дисфункция вегетативной нервной системы. Нередко именно с этим проявлением ДСТ связано то многообразие клинической симптоматики, которое служит поводом для обращения к врачу и требует проведения сложного дифференциально-диагностического поиска как у взрослых пациентов [93, 96, 116], так и у детей [58]. Коррекция вегетативной дисфункции является обязательной частью любой реабилитационной программы для пациентов с ДСТ [95]. Для объяснения конкретных механизмов взаимосвязи вегетативного дисбаланса и наследственных нарушений соединительной ткани выдвинуто множество гипотез, и ни одна из них не может быть признана исчерпывающей. Наиболее аргументированной представляется концепция о роли паренхиматозно-стромальных взаимодействий компонентов соединительной ткани в поддержании гомеостатической регуляции организма [119, 198].

Среди всех проявлений вегетативной дисфункции в практике терапевта и пульмонолога одно из ведущих мест занимает гипервентиляционный синдром [1,

47, 245]. Нередко для более точного обозначения данного состояния используется термин «дисфункциональное дыхание», поскольку типичный паттерн дыхания с формированием транзиторной гипоксии регистрируется далеко не во всех случаях [46]. Общепринятым методом диагностики гипервентиляционного синдрома в настоящее время является не столько капнография, сколько результаты анкетирования по Наймигенскому опроснику [223]. Среди патогенетических факторов развития гипервентиляционного синдрома у пациентов с ДСТ особый интерес представляют нарушения церебральной васкуляризации и гемодинамики, возникающие вследствие нарушения геометрии и тонуса церебральных сосудов [148].

Среди всего массива литературных данных можно выделить весьма обширную группу работ, посвященных оценке влияния наследственных нарушений соединительной ткани на течение ассоциированной патологии, т.е. на патоморфоз тех заболеваний органов дыхания, генез которых не имеет непосредственного отношения к наследственному поражению соединительной ткани. Подобные исследования были проведены в отношении внебольничной пневмонии [29], бронхиальной астмы [56, 178], стенозирующего ларингита [121], бронхообструктивного синдрома у детей [19, 36, 78], туберкулеза легких [24], хронического бронхита курильщиков [146]. Данные, полученные как в педиатрической, так и в терапевтической практике достаточно однозначно свидетельствуют о наличии особенностей течения заболевания, затрудняющих диагностику и ухудшающих прогноз. Отчасти результаты исследований можно было объяснить наличием морфофункциональных изменений бронхолегочных системы, о которых не всегда было известно до момента включения в исследование. Так весьма высокой оказалась вероятность развития туберкулеза легких [24] и внебольничной пневмонии [27] на фоне предсуществующих пороков развития легких. В определенной степени выявленные особенности течения заболеваний связывали и с ухудшением дренажной функции легких вследствие торакодифрагмального синдрома [86]. В первых же работах, посвященных ДСТ, появились упоминания, а затем и детальное исследование состояния иммунной

системы. Были выявлены определенные изменения Т-клеточного звена, позволившие сформировать понятие о синдроме иммунологической недостаточности у пациентов с ДСТ, отчасти объясняющие тенденцию к затяжному и рецидивирующему течению инфекционной патологии легких [40, 163].

1.4. Общие принципы ведения и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани

До появления единой концепции наследственных нарушений соединительной ткани, в том числе ДСТ, мероприятия по лечению и реабилитации пациентов осуществлялись специалистами разного профиля на основании синдромального и симптоматического подхода. Неспецифическая медикаментозная терапия применялась эмпирически, без конкретно разработанной системы средств воздействия, без индивидуального ориентирования на особенности организма больного. Пионерами реабилитационного направления для пациентов с ДСТ стали омские исследователи под руководством профессоров В.М. Яковлева и Г.С. Дубилей [55, 162]. Основной задачей реабилитации явился подбор немедикаментозных средств, позволяющих за счет формирования адаптационных реакций поддерживать относительное динамическое постоянство внутренней среды организма и изменять в лучшую сторону уровень и характер его резистентности. Основным методом немедикаментозного воздействия были выбраны физические нагрузки, которые использовали в виде тренирующих программ, с обязательной индивидуализацией дозы и вида нагрузок в зависимости от особенностей диспластического процесса и функционального состояния кардиореспираторной системы. Созданная авторами программа неспецифической терапии, включающая сочетание физических нагрузок, массажа, психологической коррекции и медикаментозной терапии, легла в основу всех дальнейших разработок по лечению пациентов с ДСТ и, на сегодняшний день, имеет многолетний опыт применения. Со временем в программу были включены методы психотерапии,

физиотерапии, появились разделы, в которых подробно освещались вопросы обучения и информирования пациентов [54]. В работах Т.И. Кадуриной были детально разработаны вопросы диетотерапии и патогенетической медикаментозной терапии [64]. Курация пациентов с ДСТ приобрела характер методологии, отражающей и обобщающей опыт всех предыдущих исследователей. Основными принципами лечения пациента с ДСТ были названы координирующая роль лечащего врача, сотрудничество пациента и врача, активное участие пациента в процессе лечения, непрерывность и регулярность выполнения рекомендаций, индивидуальный подход в зависимости от выявленных клинических синдромов и ориентированность на семью [31].

В настоящее время в вопросах ведения пациентов с ДСТ достигнут определенный консенсус. Основными направлениями лечения пациента с ДСТ признаны консультирование и обучение, подбор адекватного режима дня и двигательной активности, диетотерапия, восстановительное лечение: лечебная физкультура; лечебный массаж; физиотерапия; психотерапия; метаболическая медикаментозная терапия [35]. Подход к пациенту должен быть максимально персонифицирован, при этом содержание конкретных рекомендаций определяется ведущим синдромом ДСТ и общим клиническим статусом пациента [100].

Эффективность комплексной реабилитационной программы была убедительно продемонстрирована целым рядом исследователей [31, 45, 72]. В ходе наблюдения за пациентами, проходившими два раза в год курсы реабилитации, было отмечено улучшение функциональных показателей сердечно-сосудистой и респираторной систем, улучшение клинического, вегетативного и психологического состояния, а также повышение уровня толерантности к физическим нагрузкам.

1.5. Методы и возможности респираторной реабилитации

Возможностям легочной реабилитации всегда уделялось большое внимание, что нашло отражение в многочисленных публикациях и учебных пособиях отечественных и зарубежных ученых [8, 17, 70, 81, 269]. Однако в последние годы

произошли существенные изменения как в понимании самой сущности реабилитации пациентов, страдающих патологией легких, так и в наполнении самих реабилитационных программ. Согласно рекомендациям ATS/ERS пульмонологическая реабилитация представляет собой мультидисциплинарную, основанную на доказательной базе, всеобъемлющую систему мероприятий для больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, имеющих клинически значимое течение заболевания и нарушение уровня повседневной активности. Интегрированная в ежедневное лечение, пульмонологическая реабилитация призвана уменьшить проявления болезни, оптимизировать функциональный статус, улучшить кооперативность и уменьшить стоимость лечения за счет стабилизации или уменьшения системных проявлений болезни [182]. По сути, данное определение объединило профилактическую и лечебную направленность респираторной реабилитации, подчеркнув необходимость комплексного взаимодействия всех мероприятий.

Следует признать, что на сегодняшний день доказательная база в отношении легочной реабилитации недостаточна и находится пока в стадии формирования [111]. Большинство работ в настоящее время сфокусировано на хронической обструктивной болезни легких [141, 289, 305]. Особое внимание уделяется вопросам обучения пациентов [16], физической реабилитации [230, 234], в том числе тренировке дыхательных мышц [103, 243, 250] и кинезиотерапии [2, 319], коррекции нутритивного статуса [331], психологическим аспектам ведения пациентов [221]. Особое внимание уделяется профилактическим и лечебным программам, направленным на предупреждение закуривания и на отказ от курения, в том числе на популяционном уровне [204, 231, 233].

По мнению ряда исследователей для пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями легочная реабилитация имеет минимальное влияние на функцию легких [269, 285]. В то же время реабилитационный процесс приводит к результатам, имеющим для пациента исключительную важность: уменьшению одышки, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни [287, 293, 314].

Методы дыхательной гимнастики и физиотерапии (кинезитерапии) были частью реабилитационных программ в течение многих лет. В настоящее время появилась доказательная база в отношении контролируемого дыхания (дыхание через сомкнутые губы, дыхание в согнутом положении с наклоном вперед, диафрагмальное дыхание), постурального дренажа, вибромассажа, управляемого кашля [2, 250, 285]. В России проведены пилотные исследования эффективности дыхательных тренажеров типа Threshold IMT, Threshold PEP. Выявлено, что эта методика увеличивает силу инспираторных мышц, уменьшает выраженность одышки, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает функциональные показатели [319].

Таким образом, в настоящее время накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о развитии патологических изменений системы органов дыхания при наследственных нарушениях соединительной ткани, в том числе ее недифференцированных формах. Некоторые проявления диспластического процесса, например, трахеобронхиальная дискинезия изучены в большей степени, другие – бронхоэктазы, буллезная эмфизема – в меньшей. Однако до сих пор, судя по данным литературы, не было предпринято попыток создания единого методологического подхода к диагностике, лечению и профилактике патологических изменений бронхолегочной системы, обусловленных нарушением структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Работы исследователей носят разрозненный, а иногда и противоречивый характер, нет однозначных данных о распространенности патологии органов дыхания среди пациентов с ДСТ, не выделены ведущие клинические и рентгенологические синдромы, нет единого мнения в отношении классификационных подходов, отсутствуют научно обоснованные подходы к реабилитации пациентов с бронхолегочными проявлениями ДСТ. В результате, концепция ДСТ до сих пор не находит должного понимания среди специалистов по респираторной медицине. Решение этих вопросов представляется необходимым для обоснования направлений диагностики и лечения и обеспечения преемственности ведения пациентов с ДСТ.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

Для решения поставленных задач было запланировано три этапа исследования. Блок-схема общей программы исследования и количество пациентов, включенных на каждом этапе, приведены на рисунке 1.

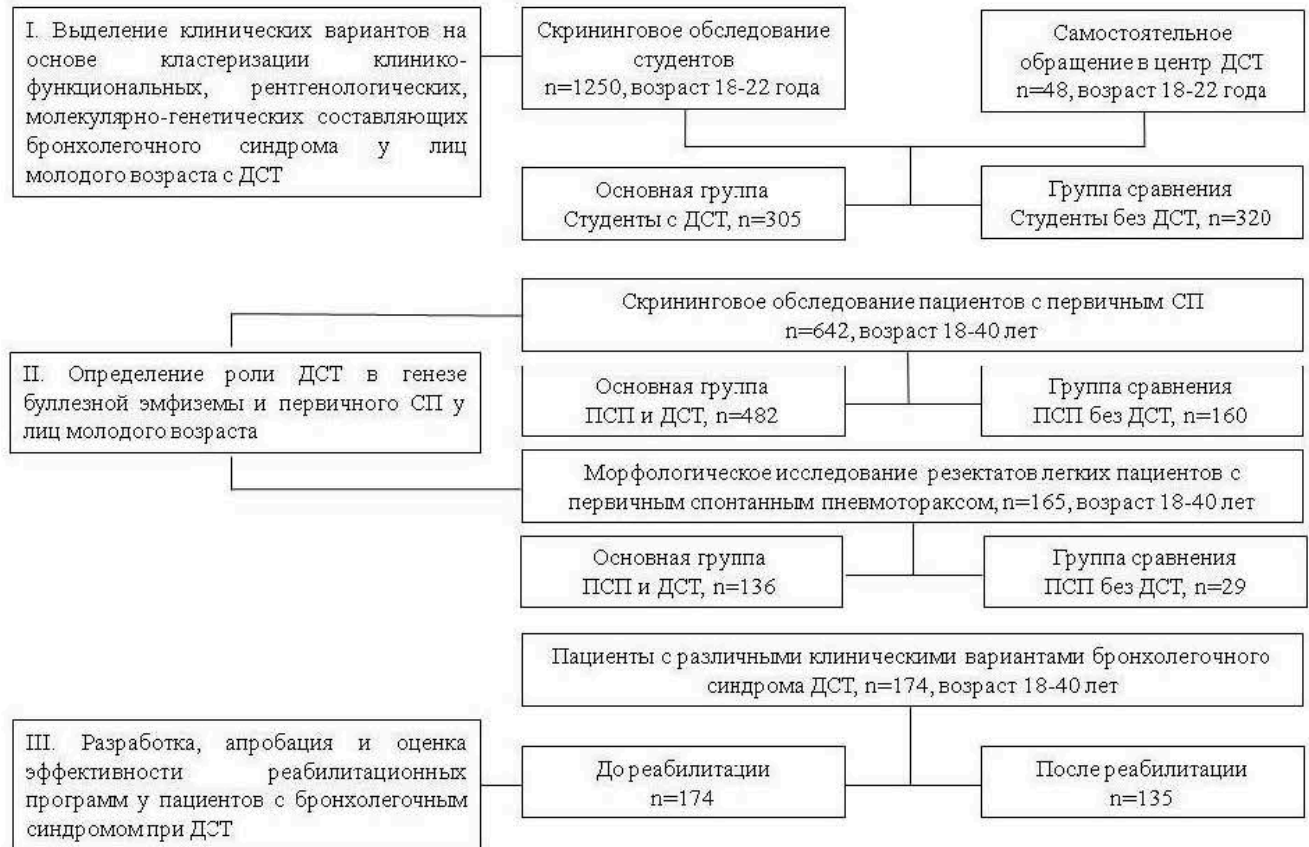


Рисунок 1 - Блок-схема программы исследования

На первом этапе в одномоментном исследовании проводилась оценка клинических, функциональных, рентгенологических и молекулярно-генетических составляющих бронхолегочного синдрома. После кластеризации полученных данных методом пошагового регрессионного анализа определялись независимые предикторы формирования каждого кластера и формировались клинические варианты бронхолегочного синдрома ДСТ.

На втором этапе в одномоментном исследовании определялась частота распространенности ДСТ в выборке пациентов с первичным спонтанным

пневмотораксом, затем проводилось молекулярно-генетическое исследование и определялись предикторы рецидивирующего течения пневмоторакса. На этом же этапе осуществлялось морфологическое исследование резектатов легких пациентов, которым была проведена видеоторакоскопическая атипичная резекция легких в связи с эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса.

Третий этап был посвящен разработке и оценке эффективности реабилитационных программ при различных клинических вариантах бронхолегочного синдрома ДСТ.

Программа исследования была одобрена локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии.

2.2. Протоколы этапов исследования

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

Данная часть работы осуществлена на базе отделения общей врачебной практики Клиники ОмГМА (заведующий отделением к.м.н. А.А. Хоменя). 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 – 257 человек с установленным диагнозом ДСТ, группа сравнения – 320 человек без признаков ДСТ. Кроме того, для анализа ряда функциональных и рентгенологических признаков привлекались результаты обследования 48 студентов других учебных учреждений г. Омска, наблюдавшихся в центре дисплазии соединительной ткани на базе ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России и также соответствующих критериям включения и невключения. Таким образом, основную группу составили 305 человек с ДСТ, группу сравнения – 320 человек без ДСТ.

Критерии включения: возраст 18-22 года; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- острые заболевания на момент включения в исследование;
- хронические заболевания органов дыхания, прямо или косвенно влияющие на результаты исследования (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, пороки развития легких, туберкулез легких);
- указания в анамнезе на наличие психических расстройств психотического уровня и патологических зависимостей за исключением табакокурения;
- наличие абсолютных или относительных противопоказаний к методам исследования функции внешнего дыхания, определению силы дыхательных мышц, получению индуцированной мокроты;
- беременность и период лактации.

Протокол исследования по оценке клинических, функциональных и рентгенологических признаков поражения органов дыхания при ДСТ приведен на рисунке 2. Согласно протоколу во время скринингового этапа у всех студентов определялись признаки ДСТ, кроме того, при анонимном анкетировании оценивалась частота встречаемости табакокурения.

В группах наблюдения проводилось одномоментное сравнение данных анамнеза, общеклинического, функционального, лабораторного и инструментального обследований. Анализировались данные медицинской документации, для уточнения частоты встречаемости хронических заболеваний органов дыхания применялись валидизированные опросники. Наличие и степень выраженности одышки определялись при помощи шкалы MRC. Для диагностики гипервентиляционного синдрома использовался Наймигенский опросник. Функциональные методы исследования включали проведение спирометрии и пробы с бронхолитиком, бодиплетизмографии, оценки силы дыхательных мышц, теста с 6-минутной ходьбой, эхокардиографии.



Рисунок 2 - Дизайн первого этапа исследования

В задачи лабораторного исследования входило исследование показателей свободнорадикального окисления и антипротеазной защиты. На этом же этапе забирались образцы венозной крови для молекулярно-генетических исследований. Рентгенологическая семиотика изучалась при проведении экспираторно-инспираторной компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК). Параметры качества жизни пациентов оценивались по опроснику SF-36.

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 МУЗ ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н. г. Омска (первый исследовательский центр) и хирургической клиники ФГБУ УНИИФ Минздрава России, г. Екатеринбурга (второй исследовательский центр).

Первичный СП верифицирован как диагноз исключения после тщательного анализа клинических и параклинических данных, в том числе результатов

мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), видеоторакоскопии, а также морфологического исследования резецированных участков легких.

Критерии включения: возраст пациентов 18-40 лет, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: установленный на любом этапе исследования вторичный, травматический или ятрогенный генез СП; наличие сопутствующих заболеваний или состояний, прямо или косвенно влияющих на изучаемые показатели; несоблюдение больным графика контрольных обследований; нежелание пациента продолжать участие в исследовании.

Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 - Дизайн второго этапа исследования

За период с 2009 по 2014 год в обоих центрах было включено в исследование 642 пациента с первичным спонтанным пневмотораксом. Одновременно по единому алгоритму оценивались частота встречаемости ДСТ, для оценки риска рецидива и выявления предикторов рецидивов первичного спонтанного пневмоторакса проводился ретроспективный анализ, в котором учитывались все документально подтвержденные эпизоды пневмоторакса до включения в исследование. Информация была получена от 110 пациентов, общее число эпизодов составило 151.

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 спонтанного пневмоторакса. В зависимости от количества и выраженности фенотипических признаков ДСТ пациенты были разделены на две группы: с ДСТ – 136 пациентов, без ДСТ – 29 пациентов. Для выполнения клинимоρφологических сопоставлений привлекались результаты обследования 49 пациентов, имеющих рентгенологически верифицированный буллезный вариант ДСТ, но не имеющих эпизодов первичного СП в анамнезе.

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

Дизайн третьего этапа исследования продемонстрирован на рисунке 4.



Рисунок 4 - Дизайн третьего этапа исследования

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.

Пациенты 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. Критерии отбора пациентов соответствовали критериям включения и исключения на предыдущих этапах.

2.3. Методы исследования

Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование больных складывалось из изучения жалоб, данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни, включало анализ медицинской документации, а также полное физикальное обследование пациента (осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию).

Выявление и оценка признаков ДСТ

Выявление признаков ДСТ проводилось по разработанному ранее алгоритму, включающему последовательный поиск фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ со стороны различных органов и систем [164].

К клиническим проявлениям скелетных аномалий относили долихостеномелию, деформации грудной клетки, патологию позвоночника, конечностей. Долихостеномелия (удлинение и утончение конечностей) подтверждалась следующими расчетными индексами: соотношение длины кисти к росту $\times 100 > 11\%$, соотношение длины стопы к росту $\times 100 > 15\%$, разность между величинами размаха рук и ростом > 7 см, соотношение верхнего сегмента тела к нижнему - менее 0,85, где нижний сегмент измерялся от лонного сочленения до пола, верхний сегмент определяли как разность "рост - нижний сегмент". Деформации грудной клетки идентифицировали как воронкообразные или килевидные. Патологию позвоночника определяли при наличии у больного сколиоза, кифоза, лордоза, "прямой спины". Диагноз подтверждали клинически при осмотре, при необходимости проводилось рентгенологическое обследование. Гипермобильность суставов оценивалась по критериям P. Beighton и F. Horan. Каждому пациенту проводилось последовательно 5 тестов, патологическое

переразгибание одного сустава на одной стороне оценивалось в один балл. Показатель от 0 до 2 расценивался как физиологический вариант нормы, от 3 до 5 как умеренная гипермобильность, от 6 до 9 как выраженная гипермобильность суставов. Продольное плоскостопие диагностировалось при подсчете подометрического индекса. Поперечное плоскостопие диагностировалось по наличию hallus valgus и натоптышей.

При оценке состояния кожи определялись растяжимость кожи на тыле кисти, кончике носа, лбу, упругость и эластичность кожи, наличие геморрагических проявлений, наличие швов в виде "папиросной бумаги", келоидных рубцов, состояние ногтей и волос.

Патология органа зрения (нарушения рефракции, дислокация хрусталика, изменения глазного дна, голубые склеры и др.) выявлялась при расспросе пациента и анализе медицинской документации, уточнялась при определении остроты зрения, скиаскопическом и биомикроскопическом исследовании.

Состояние мышечной системы оценивали по степени нарушения осанки, наличию аплазии, атрофии, диастаза мышц, грыжевых выпячиваний, анализу мышечной силы и мышечного тонуса.

Патологию внутренних органов выявляли при расспросе пациента, анализе медицинской документации, подтверждали данными физикального обследования. При необходимости проводилось дополнительное лабораторно-инструментальное обследование заинтересованных систем.

Диагностика ДСТ

Вопрос о наличии либо отсутствии ДСТ решали в соответствии с разработанным ранее алгоритмом, предполагающим суммирование прогностических коэффициентов каждого выявленного признака ДСТ. Прогностическая значимость выявленных признаков определялась на основании патометрического алгоритма распознавания А. Вальда в модификации А.А. Генкина. При достижении диагностического порога от +17 до +23 диагностировали маловыраженные (прогностически благоприятные) варианты

ДСТ, при значении порога более +23 диагностировали выраженные (прогностически неблагоприятные) варианты ДСТ [67].

В качестве альтернативных методов диагностики ДСТ анализировались результаты балльной оценки признаков системного поражения соединительной ткани согласно Гентским критериям диагностики синдрома Марфана в пересмотре 2010 г. [318], а также выделяли синдромы и фенотипы в соответствии с алгоритмом Российских клинических рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» [88].

Исследование частоты встречаемости и статуса курения

Частота встречаемости табакокурения среди студентов 1 курса оценивалась методом анонимного анкетирования, включающего три вопроса: 1) курите ли вы? 2) если да: сколько лет вы курите? 3) сколько приблизительно сигарет в день выкуриваете на протяжении последнего года?

Оценка статуса курения проводилась в соответствии с методическими рекомендациями «Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака» [73]. Изучение статуса курения включало в себя оценку индекса курения, оценку степени никотиновой зависимости, мотивации к курению и степени мотивации к отказу от курения.

Опросники для выявления заболеваний органов дыхания

Для активного выявления симптомов хронического бронхита, проводилось анкетирование по опроснику Европейского общества угля и стали для выявления заболеваний органов дыхания (ECSC) [317].

Для активного выявления бронхообструктивного синдрома участникам исследования предлагалось ответить на вопросы опросника «Обращение за здоровые легкие» составленного на основании рекомендаций Европейского респираторного сообщества охраны здоровья (ECRHS) [196].

Диагностика гипервентиляционного синдрома осуществлялась на основании Наймигенского опросника, разработанного департаментом пульмонологии университета города Наймиген (Голландия) для выявления физиологических

показателей дизрегуляции вентиляции. Опросник включает в себя 16 симптомов с оценкой частоты их возникновения по 5-балльной шкале. Диагнозу гипервентиляционного синдрома соответствовала сумма баллов более 23 [223].

Исследование вегетативного тонуса

Для оценки вегетативного тонуса использовались таблицы, регистрирующие субъективные и объективные вегетативные показатели, разработанные коллективом авторов под руководством А.М. Вейна [26].

Для выявления субъективных признаков вегетативных изменений использовались опросники, которые заполнялись пациентом. Наличие синдрома вегетативной дистонии предполагалось при сумме баллов 15 и более. Для объективизации вегетативных нарушений проводилось физикальное обследование с выявлением характерных признаков. Наличие вегето-сосудистой дистонии считали достоверным при сумме баллов более 25.

Для изучения вегетативного статуса использовался также коэффициент Хильденбрандта $Q = \text{ЧСС} / \text{ЧДД}$. Нормотоническими значениями коэффициента Хильденбрандта считали значения от 2,8 до 4,9. При преобладании симпатикотонии $Q > 4,9$. При преобладании ваготонии $Q < 2,8$.

Исследование психоэмоционального состояния

Оценка психоэмоционального состояния проводилась на основании теста Спилбергера-Ханина, опросника САН, госпитальной шкалы для оценки тревоги и депрессии HADS [84]. Тест Спилбергера-Ханина применялся для оценки личностной и реактивной тревожности. Опросник состоит из 2 частей, отдельно оценивающих реактивную тревогу (высказывания 1-20) и личностную тревогу (высказывание 21-40). Интерпретация результатов: до 30 баллов – низкая тревожность, 31-45 баллов – умеренная тревожность, более 46 баллов – высокая тревожность. Опросник САН предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения. Опросник имеет три шкалы в семибалльной системе единиц. При обработке результатов все оценки перекодируются в ряд от 1 до 7. Полученные баллы группируются в соответствии с ключом в три категории. Нормальные оценки состояния лежат в диапазоне 5,0-

5,5 баллов. Госпитальная шкала тревожности и депрессии HADS предназначена для скринингового выявления тревожности и депрессии у пациентов соматического стационара. Шкала HADS состоит из подшкал А («тревога») и D («депрессия»), баллы в которых суммируются отдельно. Сумма баллов 8-10 в каждой из подшкал свидетельствует о наличии субклинической тревожности/депрессии, более 11 баллов – о клинически значимой тревожности/депрессии.

Оценка комплаентности (приверженности пациентов к лечению)

Для оценки изменения комплаентности пациентов в ходе реабилитационных программ использовалась шкала Мориски-Грин [211]. Шкала состоит из четырёх вопросов, касающихся отношения пациента к приёму препаратов. При положительном ответе на вопрос начислялся один балл, при отрицательном ответе ноль баллов. Комплаентными (приверженными) считались пациенты, набравшие 4 балла.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 [315]. Данный опросник содержит 36 вопросов, по каждому из ответов на вопрос начисляются баллы, которые группируются в восемь шкал: 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. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Кроме того оцениваются два интегральных критерия: ФКЗ – физический компонент здоровья и ПКЗ – психологический компонент здоровья.

Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования выполнялись на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета.

Исследование концентрации альфа1-антитрипсина в сыворотке крови

Для исследования концентрации альфа1-антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови использовался анализатор TURBOX@альфа1-антитрипсин. Определение ААТ при помощи данного анализатора основано на реакции жидкофазной иммунопреципитации с нефелометической конечной точкой определения в сыворотке или плазме крови. Референтный интервал составляет 0,9-2,0 г/л.

Исследование состояния свободнорадикального окисления

Для интегральной оценки активности процессов свободнорадикального окисления использовали определение показателей общей окислительной способности (ООС) и общей антиоксидантной способности (ОАС) с помощью микропланшетного колориметрического теста для определения перекисей в биологических жидкостях и микропланшетного колориметрического теста для количественного определения общей антиоксидантной способности («Labor Diagnostika Nord GmbH», Германия). Материал для исследования – сыворотка крови. Референтные значения для общей окислительной способности менее 0,35 ммоль/л., для общей антиоксидантной способности: <1 ммоль/л – низкая антиоксидантная способность, 1-1,3 ммоль/л – промежуточная антиоксидантная способность, >1,3 ммоль/л – достаточная антиоксидантная способность. Индекс оксидантной активности рассчитывался как отношение ООС к ОАО.

Исследование индуцированной мокроты

Индукция мокроты осуществлялась ингаляциями 5% гипертонического раствора хлорида натрия в течение 10 минут через компрессорный небулайзер с последующим гомогенизированием в физиологическом растворе хлорида натрия и центрифугированием [4]. Выполнялся общий анализ индуцированной мокроты с расчетом индекса нейтрофильного цитоза и бактериологическое исследование мокроты.

Исследование полиморфноядерной нейтрофильной эластазы

Исследование полиморфноядерной нейтрофильной эластазы выполнялось методом иммуноферментного анализа при помощи набора «BMS269 human

elastase ELISA» («Bender MedSystems, BMS269CE PMN elastase»). Субстрат для исследования: индуцированная мокрота. Референтные значения: 20-40 нг/мл.

Исследование интерлейкина-8

Определение человеческого интерлейкина 8 (ИЛ-8) в индуцированной мокроте выполнялось методом иммуноферментного анализа с помощью набора «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ», основным реагентом которого являются моноклональные антитела к ИЛ-8, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Субстрат для исследования: индуцированная мокрота. Референтные значения: 15-35 пг/мл.

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование 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) проводилось в лаборатории медицинской генетики ЦНИЛ ОмГМА (зав. лабораторией – доцент Е.Г. Поморгайло). ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием реагента «ДНК-Экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Использовался набор реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» (ООО НПФ «Литех», Россия). ПЦР проводили на амплификаторе "Терцик" ("ДНК-Технология", г. Москва) 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). Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Функциональные методы исследования

Оценка одышки

Оценка выраженности одышки проводилась с помощью общепринятой шкалы Медицинского исследовательского совета MRC. Степень тяжести одышки по шкале MRC определялась в баллах от 0 до 4 [324]. Кроме того проводилась вербальная оценка одышки [25, 181].

Исследование толерантности к физической нагрузке

Для определения переносимости физических нагрузок на диагностическом этапе проводился тест с 6-минутной ходьбой по общепринятой методике [180]. Перед началом и после окончания теста измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию артериальной крови (SpO₂) портативным пульсоксиметром PO 80 (Beurer GmbH, Германия) а также выраженность одышки по 10-балльной шкале Борга. Показателем физической толерантности служила дистанция, пройденная за 6 минут и ее отношение к должным величинам. Кроме того, учитывались прирост ЧСС, изменения SpO₂ и изменение оценки одышки по шкале Борга [151].

Для оценки эффективности реабилитационных программ применялся велоэргометрический тест PWC150, позволяющий определить мощность физической нагрузки, при которой частота сердечных сокращений достигает уровня 150 ударов в минуту. При проведении теста использовались две возрастающих по мощности нагрузки продолжительностью пять минут каждая, с трехминутным интервалом отдыха. ЧСС измерялась в течение последних 30 секунд каждой ступени [55].

Спирометрия и бодиплетизмография

Исследование функциональных показателей внешнего дыхания выполнялось методом спирографии с регистрацией кривой «поток-объем» и бодиплетизмографии с последующей компьютерной обработкой результатов. Обследование проводилось при помощи диагностического комплекса «MicroLAB» («Lassamed», Великобритания) и MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия). Оценивали скоростные и объемные показатели (ОФВ₁, ЖЕЛ,

ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, МОС 75%, МОС 50%, МОС 25%, СОС 25-75%, ОЕЛ, ООЛ, ФОЕ). Оценка показателей осуществлялась на основании критериев ATS/ERS с учетом национальных клинических рекомендаций [140, 144, 185]. При воспроизводимом выявлении зазубрин в начале послепикового сегмента кривой поток-объем диагностировалась трахеобронхиальная дискинезия, связанная с гиперподвижностью и коллабированием задней мембранозной стенки трахеи и главных бронхов [18]. При выявлении бронхиальной обструкции выполнялась бронходилатационная ингаляционная проба с сальбутамолом в дозе 400 мкг через спейсер. Оценка результата выполнялась через 15-20 минут после ингаляции препарата. Бронхолитический тест расценивался как положительный, если параметр ОФВ1 при его проведении увеличивался минимум на 12% и не менее, чем на 200 мл по сравнению с исходной величиной.

Исследование силы дыхательных мышц

Оценка силы дыхательных мышц проводилась при помощи прибора MicroRPM («Lassamed», Великобритания) путем измерения максимальных статистических уровней давления в полости рта, которые обследуемый создает в момент максимального вдоха (маневр Мюллера) и максимального выдоха (маневр Вальсальвы). Исследование проводилось при закрытых дыхательных путях, в момент максимального вдоха регистрировалось максимальное инспираторное ротовое давление (MIP), в момент выдоха - максимальное экспираторное (MEP), при быстром и мощном вдохе через нос измерялось давление в полости носа (SNIP). Получали 5 сопоставимых попыток с разницей не более 20%, в анализ включали лучшую. Нормальными значениями считали показатели силы более 75% от должных значений [5, 183].

Эходоплерографическое исследование

Эходоплерографическое исследование осуществляли на ультразвуковом сканере Vivid 3 ("General Electric", США) секторным фазированным датчиком 1,5 – 3,5 МГц с использованием одно- и двумерной эхокардиографии. Доплеровское исследование проводилось в непрерывноволновом и импульсном режимах, а также применялся метод цветного доплеровского картирования. Все измерения и

интерпретацию результатов выполняли в соответствии с действующими международными рекомендациями [112].

Рентгенологические методы исследования

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась как инспираторно-экспираторная компьютерная томография высокого разрешения на аппарате AQUILION-64 (TOSHIBA, Япония), параметры сканирования sl 0,5 мм, 120 кV, 200-300 mAs с обработкой данных на рабочей станции VITREA. Оценка макроструктуры легочной ткани проводилась визуально как на инспираторных, так и на экспираторных сканах. Определялись наличие, степень и распространенность следующих изменений: перибронхиального фиброза, локального фиброза, эмфиземы, булл, плевроапикальных спаек. На экспираторных сканах оценивались проявления бронхообструкции на уровне мелких бронхов, бронхиол, которые проявлялись в виде эффекта неравномерной пневматизации легочной ткани, так называемых воздушных ловушек [138].

Дополнительно, по методике, предложенной О.В. Родионовой, в фазах максимального вдоха и максимального выдоха в правом и левом легких определялась плотность легочной ткани в следующих точках: 1) верхний край дуги аорты; 2) нижний край впадения легочных вен; 3) верхний край купола диафрагмы. Для оценки полученных результатов использовался градиент плотности на каждом уровне (ΔHu), рассчитанный как разность между показателем плотности на высоте выдоха и показателем плотности на высоте вдоха [115].

Морфологические методы исследования

Морфологические методы включали макроскопическое и микроскопическое исследование резектатов легких по специальной методике. Весь резектат изучался макроскопически на параллельных срезах, а затем микроскопически в гистотопографических срезах, что позволяло воссоздать трехмерную картину морфологических изменений и обозначить их на схеме. Всего вырезалось 10-15 кусочков из каждого резектата легкого.

Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин по общепринятой методике. Использовались следующие гистологические и гистохимические окраски: гематоксилин и эозин, пикрофуксин по ван Гизону для выявления коллагеновых, мышечных волокон, эластические и коллагеновые волокна идентифицировали комбинированной окраской пикрофуксином и фукселином, на железо по Перлсу, по Циллю-Нильсену. При проведении гистологического исследования микропрепаратов использовался микроскоп «Olympus-CX41».

Методы реабилитации, используемые при построении реабилитационных программ

Консультирование пациентов

Объем и способ подачи информации определялись возможностями и уровнем ответственности пациентов. Все пациенты получали ключевую информацию, базовые навыки и умения, но большую часть рекомендаций требовалось индивидуализировать и проводить поэтапно.

Углубленное индивидуальное консультирование проводилось во время первых встреч пациента и специалиста по ДСТ и продолжалось не менее 35-40 минут. При последующих визитах врач контролировал ход обследования, выполнение рекомендаций, отвечал на вопросы пациента, возникшие в ходе реабилитационного процесса, т.е. осуществлял непрерывное обучение пациента.

Групповое консультирование предполагало обучение в школе здоровья для пациентов с ДСТ [54]. Принципы ее работы предполагали формирование небольших однородных групп, контроль эффективности общения, освоение конкретных навыков и умений (в том числе лечебная физкультура, дыхательные техники, работа с дыхательными тренажерами, ингаляционная терапия и т.д.). Школа здоровья состояла из 4-5 занятий, продолжительностью 45 минут. После окончания обучения в школе процесс обучения пациентов продолжался индивидуально в ходе динамического наблюдения.

В процессе как индивидуального, так и группового консультирования пациента врач должен был осветить следующие вопросы:

- Что такое ДСТ и каковы ее причины;
- Типичные проявления ДСТ и их клиническая значимость;
- Возможности лечения и реабилитации пациентов с ДСТ;
- Рекомендации по коррекции образа жизни;
- Порядок проведения курсов реабилитации;
- Экспертиза трудоспособности, военно-врачебная экспертиза, профессиональная экспертиза, планирование семьи.

Для более эффективного обучения пациентов использовались наглядные раздаточные материалы в виде памяток, комплексов рекомендуемых упражнений и схем применения медикаментозных препаратов.

Подбор рационального режима дня и физической активности

Рациональный режим дня предполагает осознанный подход к организации суточной деятельности пациента и формирование стереотипов поведения, максимально отвечающих здоровому образу жизни. Рекомендации по формированию режима дня не отличались от общепринятых и предполагали учет индивидуальных циркадных ритмов, чередование отдыха и периодов активности в соответствии с особенностями трудовой деятельности, оптимальную продолжительность ночного сна и т.п. В процессе консультирования врач должен был объяснить пациенту значение соблюдения режима дня как эффективного направления реабилитационного процесса, что не всегда соответствовало ожиданиям пациента. Для повышения мотивации подчеркивалась взаимосвязь между несоблюдением режима дня, психоэмоциональными нарушениями, изменением работоспособности и, в итоге, снижением социальной адаптации и ухудшением качества жизни пациента.

Рекомендации по увеличению физической активности предоставлялись пациентам индивидуально в зависимости от выраженности ДСТ, функционального реабилитационного класса и личных предпочтений пациента, при этом подчеркивалась необходимость дозированного подхода к увеличению нагрузок и регулярность занятий. Оптимальным видом физической активности

считались плавание, ходьба, езда на велосипеде. Не рекомендовались занятия профессиональным спортом, тяжелой атлетикой, неконтролируемые и бессистемные занятия на тренажерах, виды спорта с высоким риском травм, в т.ч. дайвинг при буллезном варианте бронхолегочного синдрома.

Формирование культуры здорового питания, лечебное питание;

При рациональном питании должен соблюдаться баланс между энергопотреблением и энергетическими тратами, в питании должны использоваться разнообразные продукты как растительного, так и животного происхождения, питание должно быть сбалансированным по содержанию многочисленных незаменимых нутриентов. Кроме того, необходимо соблюдение оптимального режима питания, т.е. правильное распределение объемов и видов пищи в течение суток.

На реабилитационном этапе всем пациентам с ДСТ рекомендовали частое дробное сбалансированное и разнообразное питание с ограничением облигатных аллергенов. При наличии гастроэнтерологических жалоб и/или трофологической недостаточности назначалось углубленное исследование состояния желудочно-кишечного тракта для уточнения причины выявленных расстройств и их терапевтической коррекции.

Психологическая реабилитация

Психологическая реабилитация предполагала собственно психологическую помощь, направленную на повышение социально-психологической компетенции пациентов и психотерапевтическое лечение.

Курсовая часть всех реабилитационных программ включала групповую психотерапию, проводимую специалистом-психотерапевтом с использованием техник аутотренинга, рационально-эмоциональной психотерапии, элементов других симптомо-ориентированных и личностно-ориентированных методик. В то же время рациональная личностно-ориентированная психотерапия в виде объяснения и разъяснения, формирования понятий, коррекции ошибочных суждений, переориентации и др. использовалась лечащим врачом постоянно и независимо от конкретной причины визита пациента [95, 96].

Физическая реабилитация

К методам физической реабилитации относили физические тренировки, лечебную физкультуру, лечебный массаж, рефлексотерапию и механотерапию. Всем пациентам рекомендовалось проведение гигиенической утренней гимнастики. Курсовая часть реабилитационной программы включала 10-недельный курс физической терапии в тренирующем режиме в сочетании с комплексами лечебной физкультуры 3 раза в неделю по 45 минут. При выборе режима занятий придерживались рекомендаций профессора Г.С. Дубилей [55]. Оценивался функциональный реабилитационный класс и результаты велоэргометрического теста. При низкой толерантности к нагрузкам (PWC150 ниже 50 Вт) физическая терапия в тренирующих режимах не проводилась. При средней толерантности (PWC150 50-100 Вт) использовался режим малых физических нагрузок с ЧСС 100-110 в минуту. Высокая толерантность (PWC150 более 100 Вт) предполагала использование режима средних нагрузок с ЧСС 100-130 в минуту.

Лечебная физкультура включала общеразвивающие упражнения, а также комплексы упражнений для пациентов с деформацией грудной клетки и позвоночника, гипермобильностью суставов, плоскостопием, варикозным расширением вен. Особенностью респираторных программ было включение в комплексы лечебной физкультуры различных видов дыхательных упражнений:

- Статическое и динамическое диафрагмальное дыхание;
- Дыхательные упражнения с дозированным сопротивлением;
- Позиционный дренаж;
- Тренировка дыхательных мышц.

Все виды дыхательных упражнений применялись по общепринятым методикам, частота и интенсивность упражнений подбирались индивидуально в зависимости от характера респираторных симптомов и функционального реабилитационного класса, правильность выполнения упражнений контролировалась методистом кабинета лечебной физкультуры.

В курсовую часть реабилитационных программ включался также лечебный классический массаж, рефлексотерапия и механотерапия с использованием тренажеров с биологической обратной связью. Основным показанием для проведения этих методов являлась патология опорно-двигательного аппарата, осложненная мышечно-тоническими синдромами.

Аппаратная физиотерапия и водолечение

Методы аппаратной физиотерапии назначались симптоматически в зависимости от жалоб пациента при соответствующем синдроме. Длительность и последовательность процедур определялась врачом-физиотерапевтом индивидуально. Основными показаниями к физиопроцедурам были болевые синдромы вследствие патологии позвоночника и суставов конечностей в период затихания обострения или в периоде ремиссии, а также вегетативная дисфункция преимущественно в виде симпатикотонии. При болевых синдромах, связанных с гипертонусом мышц при патологии позвоночника использовали электрофорез новокаина, цинка, меди, импульсные низкочастотные токи, магнитотерапию, ультразвуковую терапию. Методами выбора при симпатикотонии являлись электрофорез с бромом на воротниковую зону, дарсонвализация волосистой части головы, электросон.

В реабилитационном процессе у пациентов с ДСТ широко использовались методы водолечения: гидро- и бальнеотерапии. Гидротерапия предполагала наружное применение пресной воды при помощи различных методических приемов (ванны, душ, обливание и т.д.). При бальнеотерапии использовались естественные или искусственно приготовленные минеральные воды в виде радоновых, хлоридно-натриевых или йодобромных ванн. Различные варианты водолечения использовались, прежде всего, при лечении пациентов с выраженной вегетативной дисфункцией.

Респираторная физиотерапия

Из всего разнообразия методов респираторной физиотерапии в реабилитационном процессе пациентов с ДСТ использовались аэрозольная ингаляционная терапия лекарственных препаратов и галотерапия. Основным

показанием для респираторной физиотерапии являлись симптомы хронического бронхита и бронхообструктивного синдрома, в том числе при отказе от курения табака.

Медикаментозная терапия

В процессе реабилитации медикаментозная терапия у пациентов с ДСТ использовалась в следующих ситуациях:

1. Применение препаратов в постоянном режиме при лечении определенного синдрома (базисная терапия): бета-блокаторы для коррекции вегетативных нарушений, анксиолитические препараты при тревожных расстройствах, венотонические препараты при варикозной болезни и др.

2. Применение препаратов в курсовом режиме для коррекции симптомов, препятствующих проведению реабилитации (ситуационная терапия): нестероидные противовоспалительные средства при болях в суставах и позвоночнике, антибактериальные препараты при обострениях хронических инфекционных заболеваний и др.

3. Применение препаратов в непрерывно-курсовом режиме с целью коррекции метаболических расстройств (метаболическая терапия). Метаболическая терапия проводилась в те же сроки, что и реабилитация в центре ДСТ, препараты применялись курсами по 12 недель два раза в год по следующим направлениям [64, 72]:

- Стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанты);
- Коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, хондроксид, ДОНА);
- Стабилизация минерального обмена (витамин D2 и его активные формы, препараты кальция);
- Коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин);

- Улучшение биоэнергетического состояния организма (рибоксин, милдронат, лецитин, лимонтар).

Статистические методы исследования

Полученные цифровые данные подвергнуты математической обработке и представлены в виде таблиц и диаграмм. При обработке данных использовали табличный редактор MS Excel и пакеты прикладных программ STATISTICA 6.0, SPSS 10.05. Проверка характера распределения данных проводилась по статистическим критериям Шапиро-Уилка. Численность выборок обозначена n .

При нормальном распределении показателей рассчитывались: среднее арифметическое значение переменной (M), стандартное отклонение переменной (σ). При нормальном распределении для сравнения данных использовали t -критерий Стьюдента. В случае характера распределения, отличного от нормального, результаты были представлены как Me ($LQ-HQ$), где Me – медиана, LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль. Для сравнения количественных показателей в этом случае рассчитывались значения показателей Манна-Уитни (U), Краскелла-Уоллиса (H), Вилкоксона (W). Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%) и 95% доверительный интервал (CI), рассчитанный по формуле Клоппера-Пирсона. 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 наблюдений проводился в два этапа. На первом этапе выполняли иерархический кластерный анализ. На втором этапе использовали метод K -средних, при этом оптимальное количество кластеров задавалось на основании результатов предварительно проведенного иерархического анализа.

При построении прогностических моделей для бинарных зависимых

переменных использовался метод логистической регрессии. Для определения ценности прогностических признаков (моделей) в отношении зависимой переменной определялись их чувствительность и специфичность по стандартной методике, положительная, негативная прогностическая ценность и точность. Для непрерывных или интервальных рядов значений признака строились характеристические кривые (ROC-кривые) чувствительность – 1-специфичность с расчетом коэффициента – площадь под кривой (ППК) и его 95% доверительного интервала. Прогностическая точность признаков считалась отличной при значениях ППК от 0,9 до 1,0, очень хорошей – от 0,8 до 0,9, хорошей – от 0,7 до 0,8, средней – от 0,6 до 0,7, неудовлетворительной от 0,5 до 0,6. Функция логистического распределения для моделей: Вероятность события = $1 - \text{LOGIT}(u)$, где $\text{LOGIT}(u)$ – функция логистического распределения: $\exp(u)/(\exp(u)+1)$.

Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05; при $p < 0,05$ принималась альтернативная нулевой статистическая гипотеза.

Глава 3. Клинико-функциональные проявления патологии органов дыхания при дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста

3.1. Частота встречаемости и структура клинических синдромов дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста

Данные о частоте встречаемости дисплазии соединительной ткани в общей популяции весьма противоречивы и определяются алгоритмом диагностики, выбранным тем или иным исследователем. Сомнения в правильности формирования выборки часто дискредитируют полученные результаты и крайне затрудняют сопоставления данных различных авторов. В полной мере осознавая сложность проблемы, мы проанализировали результаты обследования пациентов в соответствии с несколькими основными диагностическими подходами: изучение частоты встречаемости отдельных признаков, использование клинико-прогностических критериев ДСТ с расчетом диагностических коэффициентов, балльная оценка признаков системного поражения соединительной ткани согласно Гентским критериям 2010 года, а также выделение основных синдромов и фенотипов в соответствии с алгоритмом Российских клинических рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани» 2009 года.

Во время скринингового этапа по единому алгоритму было обследовано 1250 студентов медицинской академии в возрасте 18-22 лет: 810 девушек (64,8%) и 440 юношей (35,2%). Частота встречаемости отдельных проявлений ДСТ представлена в таблице 1.

Как следует из данных таблицы 1 в структуре всех проявлений ДСТ у обследованных лиц преобладали деформации грудной клетки и позвоночника. Обращали на себя внимание гендерные различия, которые имели статистическую значимость для большинства сравниваемых признаков. Так у юношей скелетные проявления ДСТ диагностировались в 1,5-2 раза чаще, чем у девушек, пролапсы клапанов сердца, миопия и патология мышц – в три раза чаще.

Таблица 1 - Фенотипические проявления ДСТ у лиц молодого возраста (n=1250)

Признак	Девушки (n=810)		Юноши (n=440)		χ^2 df=1	p
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
Деформации грудной клетки	151	18,6 (16,0-21,5)	209	47,5 (42,7-52,2)	114,4	0,0005
Деформации позвоночника	212	26,1 (23,1-29,3)	257	58,4 (53,6-63,0)	125,0	0,0005
Долихостеномелия	29	3,5 (2,4-5,1)	43	9,7 (7,1-12,9)	19,0	0,0005
Арахнодактилия	12	1,4 (0,7-2,5)	27	6,1 (4,0-8,8)	18,9	0,0005
Гипермобильность суставов	62	7,6 (5,9-9,7)	87	19,7 (16,1-23,8)	38,7	0,0005
Плоскостопие	116	14,3 (11,9-16,9)	93	21,1 (17,4-25,2)	9,0	0,003
Нарушения рефракции	133	16,4 (13,9-19,1)	195	44,3 (39,6-49,1)	113,2	0,0005
Пролапсы клапанов сердца	96	11,8 (9,7-14,2)	145	32,9 (28,5-37,5)	80,2	0,0005
Варикозное расширение вен	28	3,4 (2,3-4,9)	15	3,4 (1,9-5,5)	0,0005	1,0005
Патология кожи	46	5,6 (4,1-7,5)	31	7,0 (4,8-9,8)	0,7	0,4035
Патология мышц	62	7,6 (5,9-9,7)	107	24,3 (20,3-28,6)	66,2	0,0005
Нефроптоз, висцероптоз	22	2,7 (1,7-4,0)	15	3,4 (1,9-5,5)	0,2	0,6060
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом						

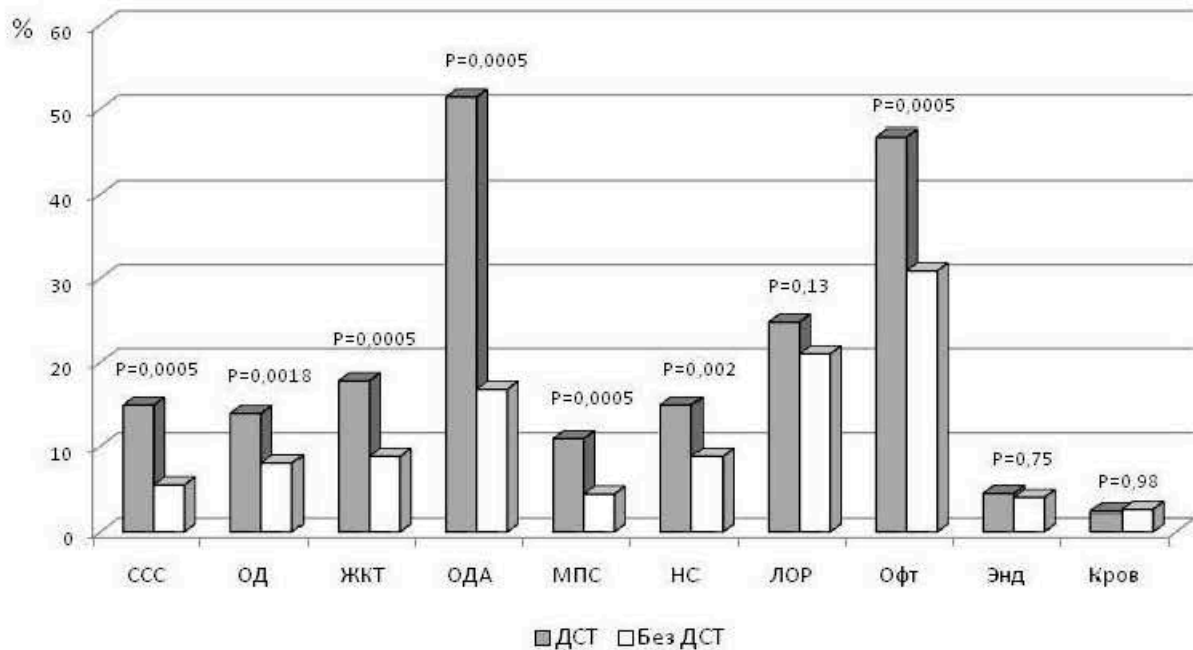
При анализе информативности клинико-прогностических критериев ДСТ методом Вальда-Генкина диагностический порог был достигнут в 260 случаях (20,8%). ДСТ была диагностирована у 144 девушек (17,7% от всех обследованных девушек) и у 116 юношей (26,3% от всех обследованных юношей). В данном случае также преобладали юноши ($\chi^2=12,2$; $p=0,0012$). Прогностически благоприятные варианты ДСТ были диагностированы у 202 человек (16,1%), прогностически неблагоприятные – у 53 человек (4,2%). По сложившейся в отечественной научной литературе традиции прогностически благоприятные варианты принято расценивать как маловыраженные ДСТ, а прогностически неблагоприятные как выраженные ДСТ.

При балльной оценке признаков системного вовлечения соединительной ткани, приведенной в пересмотренных Гентских критериях диагностики синдрома Марфана (2010 г.), диагностический порог (7 баллов и более) был достигнут всего в 50 случаях (4%). Однако, поскольку при ЭхоКГ ни в одном случае не было диагностировано расширения или расслоения корня аорты или эктопии хрусталика, диагноз синдрома Марфана у этих пациентов был отвергнут. По нашему мнению, Гентские критерии системной вовлеченности соответствовали признакам прогностически неблагоприятного течения ДСТ.

При оценке частоты встречаемости наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов, алгоритм диагностики которых приведен в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2009 г.), среди 260 пациентов с ДСТ синдром пролапса митрального клапана был выявлен в 22 случаях (8,4%), марфаноидная внешность в 21 случае (8,0%), марфаноподобный фенотип в 9 случаях (3,5%), элерсоподобный фенотип в 2 случаях (0,8%), смешанный фенотип в 33 случаях (12,7%), синдром гипермобильности суставов в 16 случаях (6,2%), неклассифицируемый фенотип в 42 случаях (16,1%). При выявлении отдельных внешних и/или висцеральных признаков ДСТ диагностировали повышенную диспластическую стигматизацию – 77 случаев (29,7%) или преимущественно висцеральную повышенную диспластическую стигматизацию – 38 случаев (14,6%). Отметим, что нами не было выявлено значимой корреляции между определенным диспластическим синдромом/фенотипом и прогностической значимостью выявленных признаков. В ряде случаев множественные, но маловыраженные проявления ДСТ определяли благоприятный прогноз, в других случаях сочетание 1-2 выраженных признаков, формально расцениваемое лишь как повышенная диспластическая стигматизация, являлось предиктором неблагоприятного течения ДСТ.

По результатам проведенного медицинского осмотра, включающего анализ медицинской документации, общеклиническое обследование, инструментальное и лабораторное обследование по показаниям, а также консультации узких специалистов, была определена структура заболеваемости обследованных студентов. Как следует из данных рисунка 5, у студентов с ДСТ достоверно чаще диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, нервной системы, мочеполовой системы, нарушения рефракции. Полученные нами данные были ожидаемы и согласовывались с данными других исследователей. Действительно, такие проявления ДСТ как сколиоз, плоскостопие, миопия, вегетативная дисфункция и т.д. традиционно расцениваются как самостоятельные

нозологические формы, закономерно изменяя статистические показатели. Кроме того, некоторые диспластикозависимые изменения являются фактором риска присоединения ассоциированной патологии, например, пиелонефрита на фоне нарушения уродинамики, связанного с нефроптозом.



ССС – заболевания сердечно-сосудистой системы; ОД – заболевания органов дыхания; ЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта; ОДА – заболевания опорно-двигательного аппарата; МПС – заболевания мочеполовой системы; НС – заболевания нервной системы; ЛОР – заболевания ЛОР-органов; Офт – заболевания органа зрения; Энд – заболевания эндокринной системы; Кров – заболевания кроветворной системы

Рисунок 5 - Структура заболеваний, выявленных во время медицинского осмотра

В то же время, при трактовке результатов обследования возникали трудности с оценкой клинического значения выявленных изменений. Не вполне ясно, целесообразно ли включать в статистические медицинские отчеты фенотипические критерии ДСТ, не влекущие за собой функциональные нарушения (бессимптомный пролапс митрального клапана, доброкачественная гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи и т.д.).

С нашей точки зрения для оценки состояния здоровья индивида с ДСТ более корректно выделение специфических клинических синдромов: астенического, косметического, вертеброгенного, клапанного и т.д. (таблица 2).

Преобладание вертеброгенного и торакодифрагмального синдромов (79,8% и 61% соответственно) было закономерным, т.к. деформации грудной клетки и позвоночника являются самыми распространенными фенотипическими критериями ДСТ. Почти столь же часто у студентов диагностировались различные варианты нарушения рефракции. В большинстве случаев сохранялись гендерные различия: если у юношей в 1,5-2 раза чаще диагностировались синдромы, связанные с выраженными диспластикозависимыми изменениями (вертеброгенный, торакодифрагмальный, клапанный, гипермобильности суставов), то у девушек чаще, чем у юношей, встречались синдромы, связанные с вегетативной дисфункцией и дисморфофобией.

Таблица 2 - Клинические синдромы у лиц молодого возраста с ДСТ (n=260)

Синдром	Девушки (n=144)		Юноши (n=116)		χ^2 df=1	P
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
Астенический	62	43,0 (34,8-51,5)	43	37,0 (28,2-46,5)	0,7	0,3955
Косметический	89	61,8 (53,3-69,7)	50	43,1 (33,9-52,6)	8,2	0,0049
Вертеброгенный	93	64,5 (56,1-72,3)	112	96,5 (91,4-99,0)	37,4	0,0005
Торако-диафрагмальный	67	46,5 (38,1-55,0)	91	78,4 (69,8-85,5)	26,1	0,0005
Патологии стопы	50	34,7 (26,9-43,1)	40	34,4 (25,9-43,8)	0,0	1,000
Гипермобильности суставов	27	18,7 (12,7-26,1)	37	31,9 (23,5-41,1)	5,2	0,0218
Клапанный	42	29,1 (21,9-37,3)	62	53,4 (43,9-62,7)	14,7	0,0007
Сосудистый	12	8,3 (4,3-14,1)	6	5,1 (1,9-10,9)	0,5	0,4523
Метаболическая кардиомиопатия	26	18,0 (12,1-25,3)	8	6,9 (3,0-13,1)	6,0	0,0143
Аритмический	6	4,1 (1,5-8,8)	4	3,4 (0,9-8,5)	0,0	1,000
Бронхолегочный	2	1,3 (0,1-4,9)	4	3,4 (0,9-8,5)	0,4	0,4943
Висцеральный	6	4,1 (1,5-8,8)	6	5,1 (1,9-10,9)	0,0	0,9317
Патологии органа зрения	59	40,9 (32,8-49,4)	85	73,2 (64,2-81,0)	25,8	0,0005
Неврологических нарушений	36	25,0 (18,1-32,8)	17	14,6 (8,7-22,4)	3,6	0,0570
Неврологических нарушений	9	6,2 (2,9-11,5)	5	4,3 (1,4-9,7)	0,1	0,6801
Иммунологических нарушений	27	18,7 (12,7-26,1)	30	25,8 (18,1-34,8)	1,5	0,2206

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

Высокая распространенность синдрома иммунологических нарушений объясняется тем, что основным критерием синдрома была выбрана склонность к хроническим и затяжным инфекциям, т.е. клинические признаки вторичного иммунодефицита. Синдромы торакодифрагмального сердца и гематомезенхимальных дисплазий не были диагностированы ни в одном случае и

не включены в таблицу 3. Бронхолегочный синдром был диагностирован всего у 6 человек (2,3%).

3.2. Клинико-анамнестические составляющие бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани [68]

Для активного выявления клинических признаков бронхолегочного синдрома мы использовали унифицированные опросники и шкалы, результаты которых сопоставлялись с данными лабораторных и инструментальных методов обследования. Данный раздел работы проведен совместно с сотрудниками отделения общей врачебной практики Клиники ОмГМУ (заведующая отделением к.м.н. А.А. Хоменя).

При формировании групп применялись критерии включения и невключения, целью которых было создание максимально однородной выборки, члены которой отличаются только наличием либо отсутствием ДСТ. Из исследования были исключены пациенты с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания, прямо или косвенно влияющими на результаты исследования; пациенты, имеющие противопоказания для проведения функциональных методов исследования; беременные женщины и кормящие матери. Основную группу (ДСТ) составили 305 человек: 257 студентов медицинского университета и 48 лиц молодого возраста, самостоятельно обратившихся в центр ДСТ. В группу сравнения (без ДСТ) вошли 320 человек, не имеющих признаков наследственных нарушений соединительной ткани.

Основными жалобами со стороны органов дыхания, которые предъявляли студенты, были одышка и кашель, что учитывалось при составлении плана обследования. При анкетировании студентов мы воспользовались международным респираторным опросником ECSC, ориентированным на выявление продуктивного кашля как симптома хронического бронхита и опросником ECRHS для выявления симптомов обструктивных заболеваний. Интенсивность одышки оценивалась по шкале MRC. Для скрининговой диагностики гипервентиляционного синдрома и оценки вклада аффективных расстройств в формирование ощущения одышки анализировались данные

Наймигенского опросника, а также опросник «языка одышки», состоящий из 16 стандартных описаний одышки.

Целью опросника ECSC является активное выявление симптомов хронического бронхита при скрининговых обследованиях больших групп населения, например, работников вредных производств. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения хронический бронхит диагностируется при наличии продуктивного кашля на протяжении не менее трех месяцев в году в течение двух и более лет. Результаты анкетирования приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Частота выявления симптомов хронического бронхита по данным опросника ECSC у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=625)

Вопросы анкеты	ДСТ (n=305)		Без ДСТ (n=320)		χ^2 df=1	p
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
Кашель по утрам, включая кашель от выкуривания первой сигареты:						
в т.ч.> 3 месяцев в году	67	21,9 (17,4-27,0)	16	5,0 (2,8-7,9)	37,5	0,0005
в т.ч.< 3 месяцев в году	61	20,0 (15,6-24,9)	35	10,9 (7,7-14,8)	9,1	0,0034
Постоянный кашель в течение дня и/или ночи:						
в т.ч.> 3 месяцев в году	6	1,9 (0,7-4,2)	2	0,6 (0,08-2,24)	1,2	0,2568
в т.ч.< 3 месяцев в году	24	7,8 (5,1-11,4)	16	5,0 (2,8-7,9)	1,6	0,1938
Откашливание мокроты по утрам:						
в т.ч.> 3 месяцев в году	28	9,1 (6,1-12,9)	15	4,6 (2,6-7,6)	4,2	0,0395
в т.ч.< 3 месяцев в году	49	16,0 (12,1-20,6)	22	6,8 (4,3-10,2)	12,2	0,0012
Постоянное откашливание мокроты в течение дня и/или ночи:						
в т.ч.> 3 месяцев в году	0	0	0	0	0	1,0
в т.ч.< 3 месяцев в году	6	1,9 (0,7-4,2)	2	0,6 (0,08-2,2)	1,2	0,2568
Усиление кашля и/или выделения мокроты длительностью не менее 3 недель за последние 3 года	125	40,9 (35,4-46,7)	48	15,0 (11,2-19,3)	51,3	0,0005
Примечание – Статистически значимые значения (p<0.05) выделены полужирным шрифтом						

По данным анкетирования, около 30% обследованных нами лиц отмечали кашель по утрам, причем примерно в половине случаев кашель продолжался более трех месяцев в году и сопровождался выделением мокроты. В отношении этих показателей были получены статистически значимые различия между группами: студенты с ДСТ чаще предъявляли жалобы на продуктивный утренний кашель на протяжении более чем трех месяцев в году (9,1% vs 4,6%, $\chi^2 = 4,2$, $p = 0,0395$). Отметим также, что у студентов с ДСТ чаще регистрировались эпизоды респираторных инфекций в виде усиления кашля или выделения мокроты в течение не менее трех недель (40,9% vs 15,0%, $\chi^2 = 51,3$, $p = 0,0005$).

Анализ результатов анкетирования студентов по опроснику ECRHS приведен в таблице 4.

В соответствии с дизайном исследования пациенты с бронхообструктивными заболеваниями, диагностированными на скрининговом этапе, не включались в исследование, поэтому положительные ответы на вопросы анкеты могли бы дать только пациенты с редкими и маловыраженными симптомами обструкции. Число положительных ответов было минимальным в обеих группах, однако, в отношении вопроса о наличии свистящего дыхания, между группами были отмечены статистически значимые различия (4,9% vs 0,9%, $\chi^2 = 7,4$, $p=0,007$). Данные симптомы не были связаны с ощущением удушья или затрудненного дыхания.

Таблица 4 - Частота выявления симптомов бронхиальной обструкции по данным опросника ECRHS у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=625)

Вопросы анкеты	ДСТ (n=305)		Без ДСТ (n=320)		χ^2 df=1	p
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
Свистящее дыхание в течение последних 12 месяцев	15	4,9 (2,7-7,9)	3	0,9 (0,1-2,7)	7,4	0,0071
Чувство нехватки воздуха при появлении свистящего дыхания	6	1,9 (0,7-4,2)	2	0,6 (0,08-2,2)	1,2	0,2568
Затрудненное или свистящее дыхание без предшествующей простуды	3	0,9 (0,2-2,8)	2	0,6 (0,08-2,2)	0,003	0,9578
Пробуждение от удушья в течение последних 12 месяцев	6	1,9 (0,7-4,2)	4	1,2 (0,3-3,1)	0,15	0,6926
Пробуждение от приступа кашля в течение последних 12 месяцев	25	8,2 (5,3-11,8)	6	1,8 (0,6-4,0)	11,8	0,0013
Приступы удушья в течение последних 12 месяцев	1	0,3 (0,01-1,8)	3	0,9 (0,1-2,7)	0,2	0,6501
Прием противоастматических препаратов	0	0	0	0	0	1,0
Аллергические заболевания носа, включая поллиноз	45	14,7 (10,9-19,2)	32	10 (6,9-13,8)	2,8	0,0919
Примечание – Статистически значимые значения ($p<0,05$) выделены полужирным шрифтом						

При дополнительном расспросе пациенты с ДСТ, давшие положительный ответ на вопрос о свистящем дыхании, описывали свои ощущения как «шумное», «шипящее» или «сипящее» дыхание, усиливающееся на высоте вдоха. Подобное

описание принято связывать скорее с дисфункцией верхних дыхательных путей – гортани или трахеи, чем с собственно бронхиальной обструкцией.

Еще более значительные различия были получены при анализе ответов на вопрос о пробуждении из-за сильного кашля (8,1% vs 1,8%, $\chi^2 = 11,8$, $p = 0,0013$). Так же, как и в предыдущем случае, кашель не сопровождался ощущением затрудненного дыхания, носил, как правило, непродуктивный характер, нередко беспокоил пациентов в течение всего дня.

Одышка, как субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, является важным симптомом, свидетельствующим о неблагополучии со стороны респираторной системы. Одним из общепринятых методов оценки одышки является дискриминативная шкала MRC, основанная на определении порогового уровня физической активности. Как следует из данных рисунка 6, 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. Одышка средней степени была диагностирована всего в 37 случаях, причем в 34 случаях это были пациенты с ДСТ. Тяжелой и крайне тяжелой одышки выявлено не было.

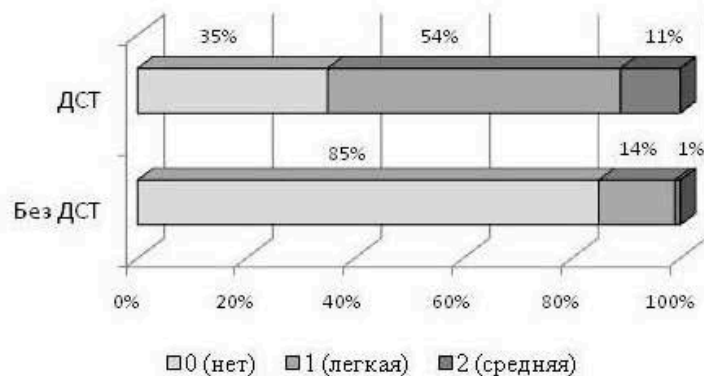


Рисунок 6 - Оценка одышки по шкале MRC

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в дифференцировке ощущений, относящихся к понятию одышки, а также в определении словаря терминов для облегчения взаимопонимания между больным и медицинским работником. Следует помнить, что повышенная чувствительность

к дыхательным ощущениям лежит в основе формирования дисфункционального дыхания, в том числе с явлениями гипервентиляции.

При анализе результатов ответов респондентов на вопросы Наймигенского опросника, диагностический порог гипервентиляционного синдрома был достигнут в группе ДСТ в 9,2% случаев, в группе без ДСТ в 2,8% случаев ($\chi^2=10,25$; $p=0,0022$). В то же время при проведении капнографического исследования мы не получили статистически значимых различий между группами. В ответах респондентов доминировали симптомы первичной психогенной одышки в виде жалоб на невозможность глубокого дыхания», «короткое дыхание» и соматоформных расстройств: «чувство напряжения», «чувство страха», «боль в груди», «стягивание в груди» и т.п.

При оценке «языка одышки» из 16 описаний опросника пациенты с ДСТ чаще всего выбирали «не могу полностью вдохнуть», «не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше», «хватаю воздух ртом», что также характерно для дисфункционального дыхания. Статистически значимых различий между группами в данном случае получено не было.

3.3. Функциональное состояние респираторной системы у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани [68]

Функциональное состояние бронхолегочной системы оценивалось по данным спирометрии, бодиплетизмографии, показателям силы дыхательных мышц, результатам 6-минутной шаговой пробы, данным ЭхоКГ.

В обеих сравниваемых группах медианы как объемных, так и скоростных спирометрических показателей оставались в пределах диапазона нормальных значений. Однако при парном сравнении были получены статистически значимые различия для показателей ЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀ и СОС 25-75 (таблица 5).

При интерпретации полученных результатов мы учитывали, что спирометрическое исследование позволяет достаточно уверенно говорить о

наличии обструктивных нарушений, связанных с уменьшением суммарного просвета бронхиального дерева и приводящее к снижению скорости выдоха.

Таблица 5 - Спирометрические показатели функционального состояния легких у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=281), Me (LQ-HQ)

Результаты	ДСТ (n=143)	Без ДСТ (n=138)	U	p
ОФВ1, % д.в.	85 (79-88)	86 (80-90)	8890,0	0,1504
ЖЕЛ, % д.в.	86 (80-92)	88 (84-92)	6707,0	0,0000
ФЖЕЛ, % д.в.	86 (83-90)	86 (84-90)	8651,0	0,0734
ОФВ/ФЖЕЛ, %	85 (79-90)	82 (75-89)	8628,0	0,0685
МОС25, % д.в.	88 (83-92)	90 (83-95)	6160,5	0,0000
МОС50, % д.в.	82 (71-88)	85 (78-91)	6170,0	0,0000
МОС75, % д.в.	85 (80-88)	86 (80-92)	9549,5	0,6405
СОС25-75, % д.в.	80 (72-90)	85 (80-93)	7743,0	0,0017
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом				

Самыми надежными и воспроизводимыми индикаторами обструкции признаны показатели ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ (модифицированный индекс Тиффно), которые в нашем исследовании оставались нормальными у пациентов обеих групп и не имели статистически значимых различий. В то же время известно, что ранним признаком обструктивных нарушений у асимптомных пациентов может служить снижение скоростных показателей МОС50, МОС75, СОС25-75, приводящее к изменению формы экспираторной кривой поток-объем, в нисходящем колене которой появляется характерная вогнутость нижней половины (рисунок 7А). Как следует из таблицы 5, снижение данных показателей у пациентов с ДСТ было статистически значимым. Частота встречаемости формы кривой поток-объем, характерной для ранних стадий обструктивных нарушений, составила 9,7% в группе с ДСТ vs 2,1% в группе без ДСТ ($\chi^2=5,7$; p=0,0171). При оценке прироста показателя ОФВ1 после ингаляции 400 мкг сальбутамола проба была положительной в единичных случаях, значимых различий между группами получено не было. При анализе формы кривой поток-объем были диагностированы также варианты, характеризующиеся появлением волн или зубцов различной амплитуды на нисходящем, реже – восходящем отделах кривой поток-объем. Подобные изменения, так же как и симптом «срезанной верхушки»

или «плато» считаются характерными спирометрическими критериями трахеобронхиальной дискинезии (рисунок 7Б).

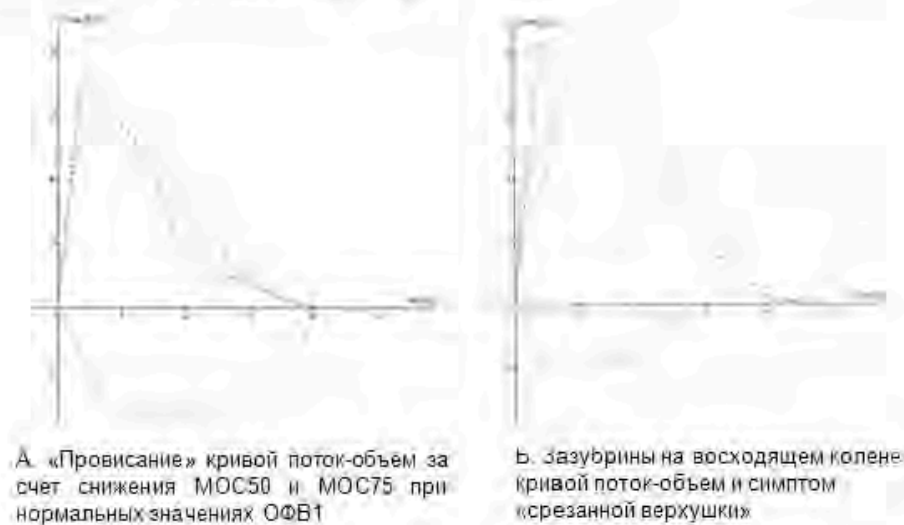


Рисунок 7 - Варианты изменения формы кривой поток-объем

Спирометрические признаки трахеобронхиальной дискинезии были зарегистрированы в 12,5% случаев в группе ДСТ vs 5,1% случаев в группе без ДСТ ($\chi^2=4,01$; $p=0,045$). Выявленные симптомы встречались как изолированно, так и в сочетании с обструктивными изменениями формы кривой поток-объем.

Статистически значимое снижение ЖЕЛ в группе ДСТ могло свидетельствовать о рестриктивных вентиляционных нарушениях, связанных с ограничением способности легочной ткани к расправлению на высоте вдоха. Однако надежность этого критерия невелика и не всегда соответствует данным бодиплетизмографии, результаты которой приведены в таблице 6.

Таблица 6 - Бодиплетизмографические показатели функционального состояния легких у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения ($n=57$), Me (LQ-HQ)

Результаты	ДСТ ($n=33$)	Без ДСТ ($n=24$)	U	p
ООЛ, % д.в.	98 (93-103)	93 (90-97)	243,5	0,0137
ОЕЛ, % д.в.	95 (90-98)	92 (85-99,5)	340,5	0,3697
ФОЕ, % д.в.	100 (96-110)	95 (92-97)	172,5	0,0002
ООЛ/ОЕЛ, %	28 (25-30)	25 (23-26,5)	221,5	0,0047
Примечание – Статистически значимые значения ($p<0,05$) выделены полужирным шрифтом				

Более того, при сравнительном анализе у лиц с ДСТ было отмечено статистически значимое увеличение остаточного объема легких и функциональной емкости легких. В результате произошло закономерное увеличение отношения ООЛ/ОЕЛ, причем в ряде случаев весьма существенное – на 20-30% от прогнозируемых значений. Увеличение общей емкости легких у пациентов основной группы по сравнению с пациентами без ДСТ не было подтверждено статистически, однако были выявлены достоверные положительные корреляции между ОЕЛ и остальными легочными объемами (рисунок 8А). Выявленная у пациентов с ДСТ перестройка структуры ОЕЛ свидетельствовала о развитии легочной гиперинфляции (рисунок 8Б). Из данных литературы известно, что в основе возникновения данного феномена могут лежать два механизма: статическая гиперинфляция, которая развивается за счет нарушения эластической тяги легких, и динамическая гиперинфляция, возникающая вследствие компрессии малых дыхательных путей при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока и приводящая к формированию воздушных ловушек.

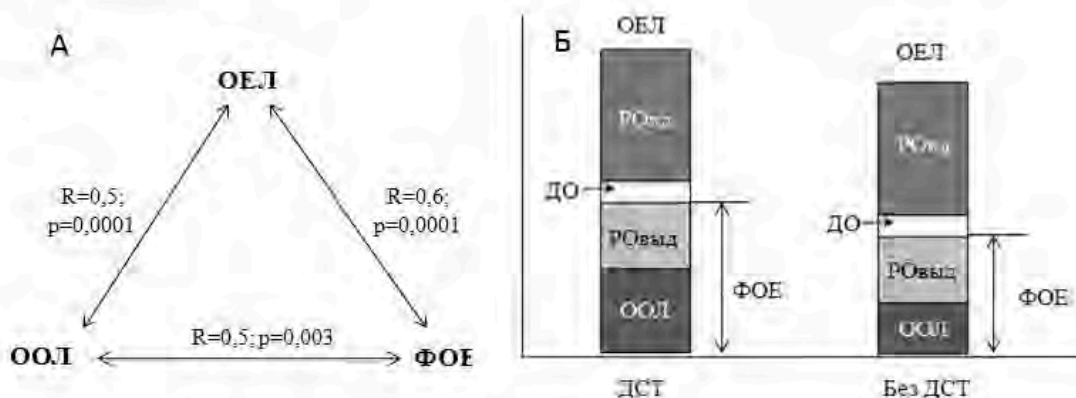


Рисунок 8 – Закономерности изменения легочных объемов в группе ДСТ:
 А – корреляционные зависимости между легочными объемами в группе ДСТ;
 Б – структура легочных объемов в сравниваемых группах

Роль динамической гиперинфляции возрастает при выраженных обструктивных нарушениях, в частности, при тяжелой ХОБЛ. В нашем исследовании участвовали люди молодого возраста, вероятность наличия у них тяжелых хронических обструктивных заболеваний была сознательно ограничена

критериями исключения. В то же время в ряде случаев при активном расспросе пациенты предъявляли типичные для обструкции жалобы, а у 10% пациентов по данным спирометрии были выявлены обструктивные нарушения в виде снижения скоростных показателей и изменения формы кривой поток-объем, характеризующих функцию дистальных отделов бронхов. При проведении корреляционного анализа в группе ДСТ была выявлена слабая отрицательная корреляционная зависимость между показателями СОС 25-75 и ФОЕ ($R=-0,57$, $p=0,0004$). Для других скоростных показателей, в том числе для ОФВ1 достоверной корреляционной связи выявлено не было (рисунок 9). Выявленные нами тенденции к формированию при ДСТ статической и, в меньшей степени, динамической легочной гиперинфляции не опровергали предположения о наличии рестрикции, вызванной нарушением геометрии грудной полости.

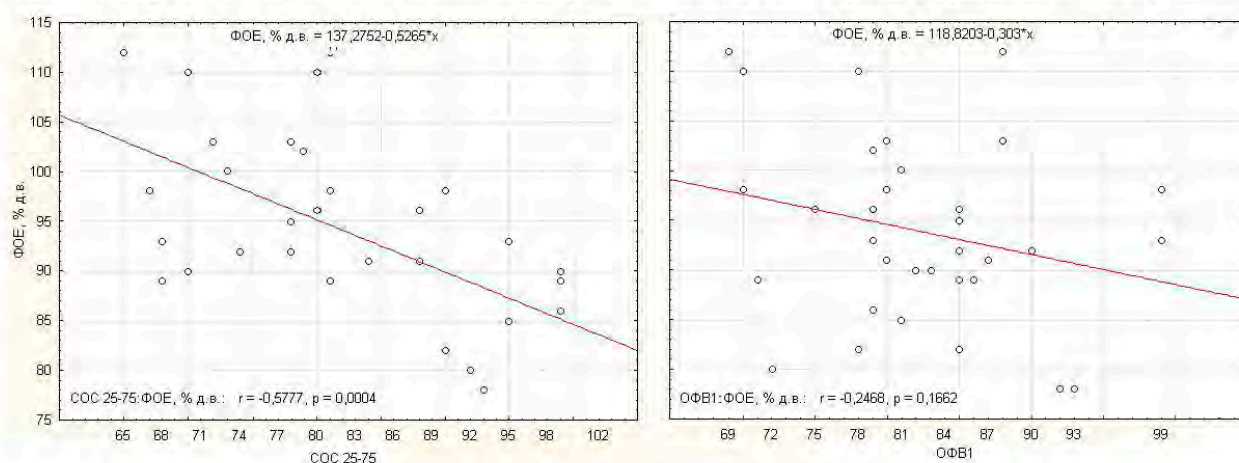


Рисунок 9 - Корреляционная зависимость между ФОЕ и спирометрическими показателями СОС 25-75 и ОФВ1 в группе с ДСТ

Однако изменения основных легочных объемов при гиперинфляции и рестриктивных вентиляционных нарушениях разнонаправлены: в первом случае происходит увеличение ООЛ, ФОЕ, ООЛ/ОЕЛ, ОЕЛ при снижении ЖЕЛ, во втором случае все статические легочные объемы равномерно снижены. В случае сочетания у пациентов с ДСТ обструктивных и рестриктивных нарушений средние значения показателей в группе могли оказаться неинформативными. В связи с этим пациенты с ДСТ были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа

(n=10) – пациенты с обструктивными нарушениями, подтвержденными спирометрически; 2-я подгруппа (n=23) – пациенты с отсутствием изменений кривой поток-объем (таблица 7).

Таблица 7 - Бодиплеетизмографические показатели при различных типах кривой поток-объем у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=57), Me (LQ-NQ)

Результаты	ДСТ (n=33)		Без ДСТ и без обструкции (n=24)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Обструкция (n=10)	Без обструкции (n=23)				
	1	2	3			
ООЛ, % д.в.	109 (102-113)	96 (90-100)	93 (90-97)	0,000	0,000	0,717
ОЕЛ, % д.в.	99 (98-102)	92 (90-95)	92 (85-99,5)	0,000	0,011	0,856
ФОЕ, % д.в.	102 (91-110)	92 (85-96)	95 (92-97)	0,009	0,004	0,489
ООЛ/ОЕЛ, %	33,5 (29-37)	26 (24-28)	25 (23-26,5)	0,000	0,000	0,940
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом						

Значения бодиплеетизмографических 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_{1-2} и $p_{1-3} < 0,05$). Нормальные значения ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ свидетельствовали о ранних стадиях обструкции, при этом изменение структуры легочных объемов подтверждало наличие не только статической, но и динамической гиперинфляции, связанной с нарушением эластической поддержки альвеол, компрессией малых дыхательных путей во время выдоха и замедлением эвакуации воздуха из альвеол.

Не было обнаружено значимого снижения легочных объемов в группе с ДСТ без обструктивных нарушений по сравнению со здоровыми студентами ($p_{1-3} > 0,05$), что вновь опровергло наше предположение о значительном вкладе рестрикции в генез вентиляционных нарушений. В то же время в данном разделе работы функциональные показатели анализировались без учета влияния различных факторов риска, в том числе не учитывалась и степень выраженности торакодифрагмального синдрома.

Оценка функции дыхательных мышц является необходимой составляющей комплексной оценки механики дыхания. Максимальная сила дыхательных мышц достигается при их определенной длине, и любое укорочение или растяжение мышцы приводит к снижению генерируемого мышцей напряжения. Одним из методов оценки силы дыхательных мышц является измерение статичных уровней давления на уровне рта, которые пациент создает во время максимального вдоха и максимального выдоха при закрытых дыхательных путях – максимальное экспираторное давление (MEP) и максимальное инспираторное давление (MIP), а также измерение давления в полости носа (SNIP) при быстром и мощном вдохе через нос (sniff-тест).

Снижение силы экспираторных мышц относительно расчетных должных значений было выявлено в 19,5% случаев среди лиц с ДСТ vs 7,9% случаев в группе без ДСТ ($\chi^2=6,97$; $p=0,0091$). Аналогичные изменения были диагностированы и для инспираторных мышц: 13,9% vs 5,1% ($\chi^2=5,43$; $p=0,02$). Наиболее значимыми явились различия частоты снижения SNIP: 23% vs 5,8% ($\chi^2=15,47$; $p=0,0007$). Сравнительный анализ средних величин показателей приведен на рисунке 10.

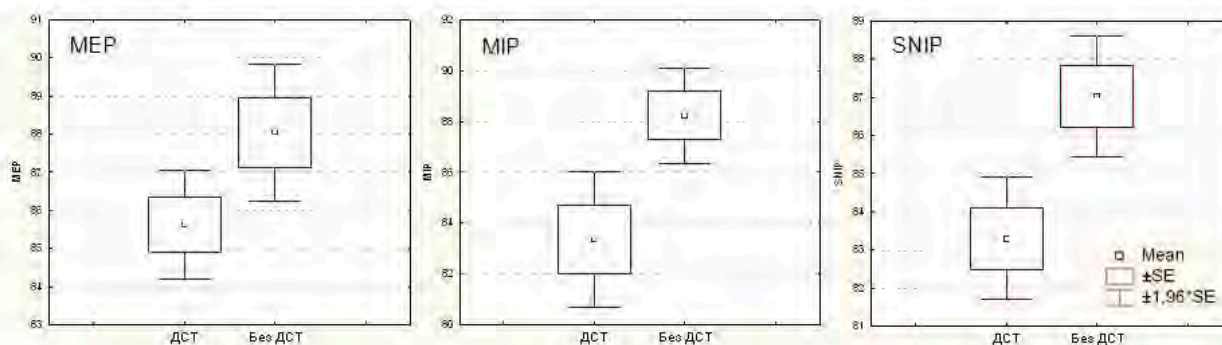


Рисунок 10 - Показатели силы дыхательных мышц, % д.в.

В группе ДСТ средние значения MEP составили $85,6 \pm 5,8\%$ д.в., MIP $83,3 \pm 10,8\%$ д.в., SNIP $83,2 \pm 6,5\%$ д.в. Полученные данные свидетельствуют, что сила дыхательных мышц у пациентов с ДСТ была достаточно сохранна, т.к. средние значения всех трех показателей превышали должных значений. В то же время отмечены статистически значимые различия между сравниваемыми

группами. Относительное снижение силы дыхательных мышц у пациентов с ДСТ могло иметь несколько объяснений. Прежде всего, дыхательные мышцы по своему гистологическому строению не отличаются от других скелетных мышц, следовательно, слабость дыхательных мышц может быть проявлением системной мышечной гипотонии и гипотрофии, характерной для ДСТ. Еще одной предпосылкой для снижения силы дыхательных мышц при ДСТ является изменение геометрии грудной полости вследствие деформаций грудной клетки и позвоночника. Косвенным подтверждением генетической детерминированности процесса является равномерное снижение силы как инспираторных, так и экспираторных мышц, в то время как при обструктивных заболеваниях инспираторные мышцы, прежде всего диафрагма, страдают в большей степени.

В то же время начальные признаки слабости дыхательных мышц могли быть связаны и с легочной гиперинфляцией, при которой укорачиваются волокна диафрагмы, увеличивается радиус ее кривизны и уменьшается зона аппозиции к внутренней поверхности грудной клетки. Для определения возможной взаимосвязи между слабостью дыхательных мышц и вентиляционными нарушениями был проведен корреляционный анализ (рисунок 11).

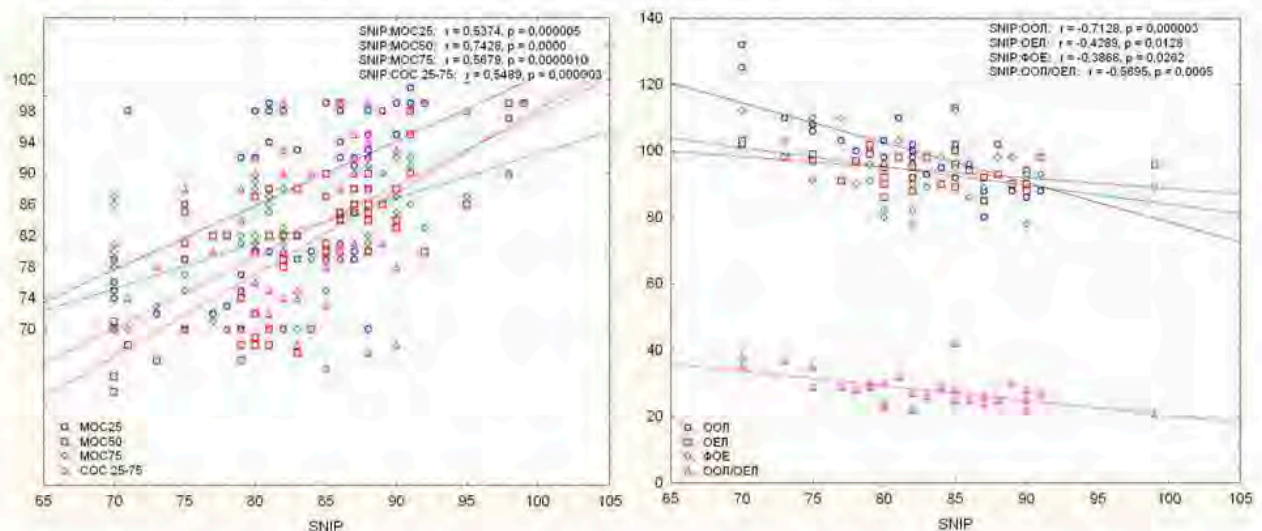


Рисунок 11 - Корреляционные связи между силой дыхательных мышц и вентиляционными показателями у пациентов с ДСТ

В группе ДСТ были выявлены статистически значимые положительные корреляции, преимущественно умеренные и сильные, между силой дыхательных

мышц и скоростными показателями МОС25, МОС50, МОС75 и СОС 25-75. Более высокие значения SNIP ассоциировались с нормальным экспираторным потоком, при ограничении потока назальное давление уменьшалось и в 20% случаев выходило за рамки должных значений. Была подтверждена также отрицательная корреляционная зависимость между силой дыхательных мышц и легочными объемами, она была менее выраженной (слабые и умеренные взаимосвязи), однако также имела статистическую значимость [113].

С позиций патофизиологии легочная гиперинфляция является проявлением адаптации дыхательных путей к ограничению воздушного потока, т.к. приводит к снижению бронхиального сопротивления. Однако в дальнейшем увеличение легочных объемов приводит к ряду неблагоприятных последствий, которые способствуют возникновению одышки при физической нагрузке. Для однократной оценки функционального состояния и оценки степени снижения физических возможностей пациентов была проведена шестиминутная шаговая проба с определением сатурации кислорода до и после нагрузки при помощи пульсоксиметра (таблица 8).

Таблица 8 - Показатели 6-минутной шаговой пробы у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=57), Me (LQ-HQ)

Показатели	ДСТ (n=33)	Без ДСТ (n=24)	U	p
SpO ₂ до теста, %	98 (96-98)	98 (97-99)	330	0,414
SpO ₂ после теста, %	96 (94-97)	97 (96-98)	196	0,002
ΔSpO ₂ , %	2 (1-3)	1 (0-1)	157	0,000
ЧСС до теста, мин ⁻¹	74 (70-80)	78 (68-80)	362	0,770
ЧСС после теста, мин ⁻¹	98 (92-100)	82 (82-86)	12	0,000
ΔЧСС, мин ⁻¹	22 (16-28)	10 (4-12)	79	0,000
Одышка до теста по Borg, баллы	0 (0-0)	0 (0-0)	355	0,683
Одышка после теста по Borg, баллы	1 (0,5-2)	0,5 (0,5-1)	282	0,104
Δ Одышка по Borg, баллы	1 (0,5-1,5)	0,5 (0,5-1)	278	0,090
Дистанция за 6 мин, м	810 (768-860)	816 (743-856)	364	0,802
Дистанция за 6 мин, % д.в.	94 (91-98)	98 (95-102)	236	0,017
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом				

Показатели сатурации кислорода в обеих сравниваемых группах как до, так и после нагрузки были более 95%, т.е. находились в диапазоне нормальных

значений. Хотя средние значения десатурации (ΔSpO_2) в группах не превысили 2%, в группе ДСТ было зафиксировано более значимое падение SpO_2 ($p=0,0002$). 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 относительно меньшей пройденной дистанции у пациентов с ДСТ был отмечен более значимый прирост ЧСС ($p=0,0001$).

Таким образом, результаты 6-минутной шаговой пробы могли бы быть расценены как нормальные у всех студентов, участвовавших в исследовании, и лишь при сравнительном анализе было выявлено относительное ухудшение функционального статуса и переносимости нагрузок у студентов с ДСТ.

Результаты оценки структуры и функции правых отделов сердца приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Эхокардиографическая характеристика правых отделов сердца у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения ($n=625$), Me (LQ-HQ)

Показатели	ДСТ ($n=33$)	Без ДСТ ($n=24$)	U	p
Базальный диаметр ПЖ, см	2,5 (2,2-2,8)	2,4 (2,2-2,9)	540	0,953
Срединный диаметр ПЖ, см	3,0 (2,9-3,2)	2,9 (2,7-3,0)	454	0,248
Продольный размер ПЖ, см	7,8 (7,3-8,0)	7,4 (6,4-7,9)	345	0,010
Размер ВТПЖ над аортальным клапаном, см	2,9 (2,6-3,0)	2,6 (2,2-3,0)	542	0,974
Размер ВТПЖ над клапаном легочной артерии, см	2,3 (2,1-2,7)	2,0 (2,0-2,5)	537	0,928
Размер легочной артерии над клапаном, см	2,0 (1,9-2,2)	1,7 (1,5-2,2)	544	0,954
Конечно-диастолическая площадь ПЖ, cm^2	15,6 (12-24)	14,9 (13-22)	509	0,648
Конечно-систолическая площадь ПЖ, cm^2	8,1 (7-12,6)	10,5 (8-12,8)	507	0,630
Фракция изменения площади ПЖ, %	46 (33-55)	34,5 (30-50)	480	0,44
Малый диаметр ПП см	2,0 (1,8-2,2)	2,0 (1,9-2,4)	480	0,44
Малый диаметр ПП/ППТ (cm/m^2)	2,1 (1,9-2,5)	2,0 (1,8-2,4)	480	0,199
СДЛА, мм рт.ст.	13 (12-16)	11,5 (8-13)	444	0,037
Примечание 1 – Здесь и далее: ПЖ - правый желудочек, ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка, ПП – правое предсердие, ППТ – площадь поверхности тела, СДЛА – среднее давление в легочной артерии				
Примечание 2 - Статистически значимые значения ($p<0,05$) выделены полужирным шрифтом				

Как и следовало ожидать, у лиц молодого возраста с ДСТ не было выявлено умеренных или выраженных отклонений исследуемых показателей от референтных значений, хотя в ряде случаев показатели находились на верхней

границе нормы или попадали в градацию незначительных нарушений. Медианы показателей в сравниваемых группах имели статистически значимые различия только в отношении продольного размера правого желудочка и среднего давления в легочной артерии.

Относительное увеличение продольного размера правого желудочка по всей вероятности отражает общую тенденцию изменения геометрии полостей сердца с формированием «капельного сердца». Значения СДЛА у всех пациентов не превышали 20 мм рт.ст., однако относительно большие значения показателя в сочетании с тенденцией к увеличению размера легочной артерии и размера выносящего тракта правого желудочка могут свидетельствовать о формировании транзиторной легочной гипертензии. В то же время корреляционный анализ не показал каких-либо значимых связей между уровнем СДЛА и функциональными показателями системы внешнего дыхания [130].

3.4. Рентгенологическая семиотика поражения органов дыхания при дисплазии соединительной ткани [75]

Инспираторно-экспираторная КТВР с последующей оценкой макроструктуры легочной ткани и денситометрией в симметричных точках различных отделов легких была проведена 180 пациентам с ДСТ, не имеющим указаний на хронические заболевания органов грудной клетки в анамнезе. Возраст пациентов составил 18-30 лет; женщин 38% (n=68), мужчин 62% (n=112). В качестве группы сравнения привлечены результаты обследования 150 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих признаков ДСТ.

Наиболее частыми рентгенологическими находками у пациентов с ДСТ явились проявления парасептальной эмфиземы в виде булл и блебов, участки центриацинарной эмфиземы, перибронхиальный фиброз, локальный фиброз, плевроапикальные спайки, в том числе с массивными фиброзными наложениями, а также неравномерная вентиляция легочной ткани на выдохе (воздушные ловушки).

Буллы и блебы были выявлены у 44 пациентов, что составило 24,4% от всех пациентов, которым проводилась КТВР. Воздушные полости во всех случаях имели субплевральную локализацию и визуализировались в области верхушек легких в виде четко отграниченных низкоплотных участков (рисунок 12). 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). Односторонний процесс отмечен в 33 случаях (18,3%), двусторонний в 11 случаях (6,1%).

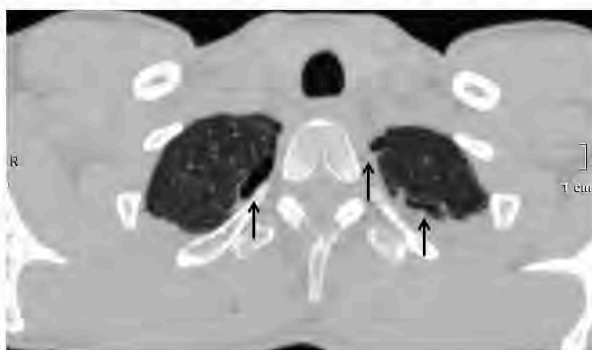


Рисунок 12 - Субплевральные воздушные полости двусторонней локализации

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 (рисунок 13А). 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 (рисунок 13Б) и были выявлены в 32 случаях (18%).

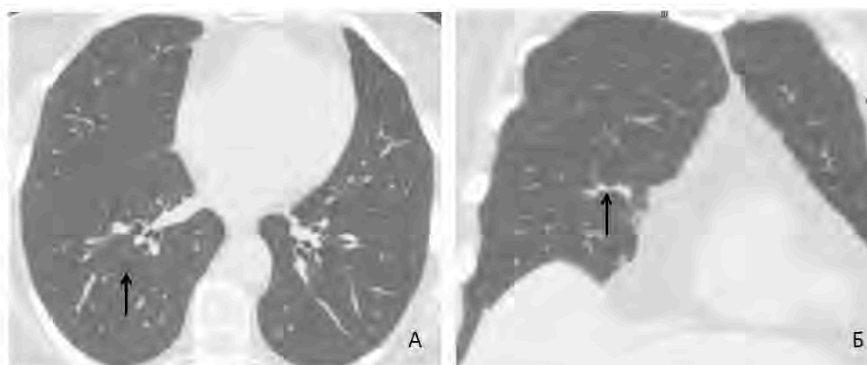


Рисунок 13 – А. – участок центриацинарной эмфиземы;

Б. – участок локального фиброза

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%) (рисунок 14).



Рисунок 14 - Перибронхиальный фиброз (черные стрелки), субплевральные воздушные полости (белые стрелки)

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 (рисунок 15А), однако у ряда пациентов отмечались односторонняя или двусторонняя локализация спаек с субплевральными фиброзными наложениями до 5 мм толщиной (рисунок 15Б).

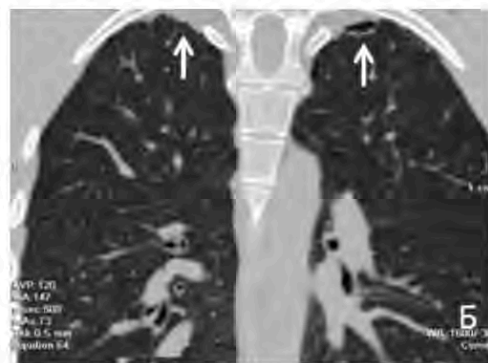
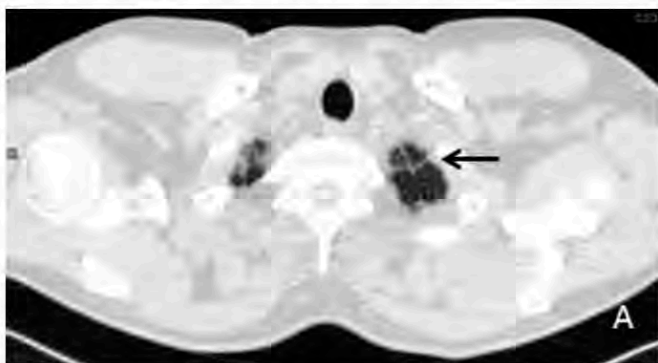


Рисунок 15 – А. – плевроапикальные спайки; Б. – двусторонние апикальные фиброзные наложения (апикальный фиброз)

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 (рисунок 16).

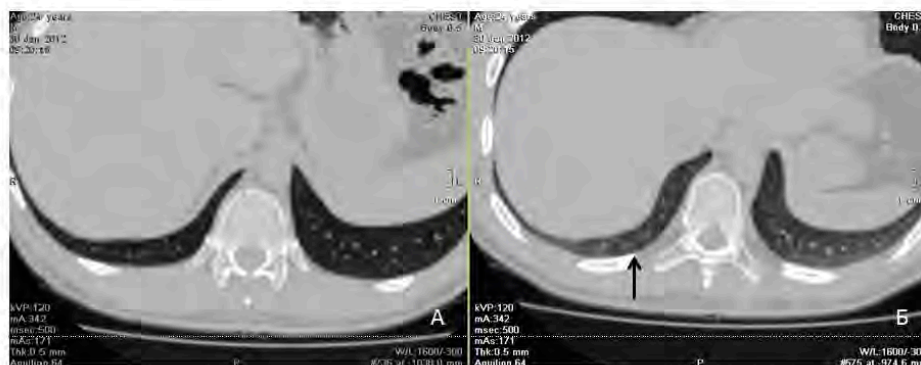
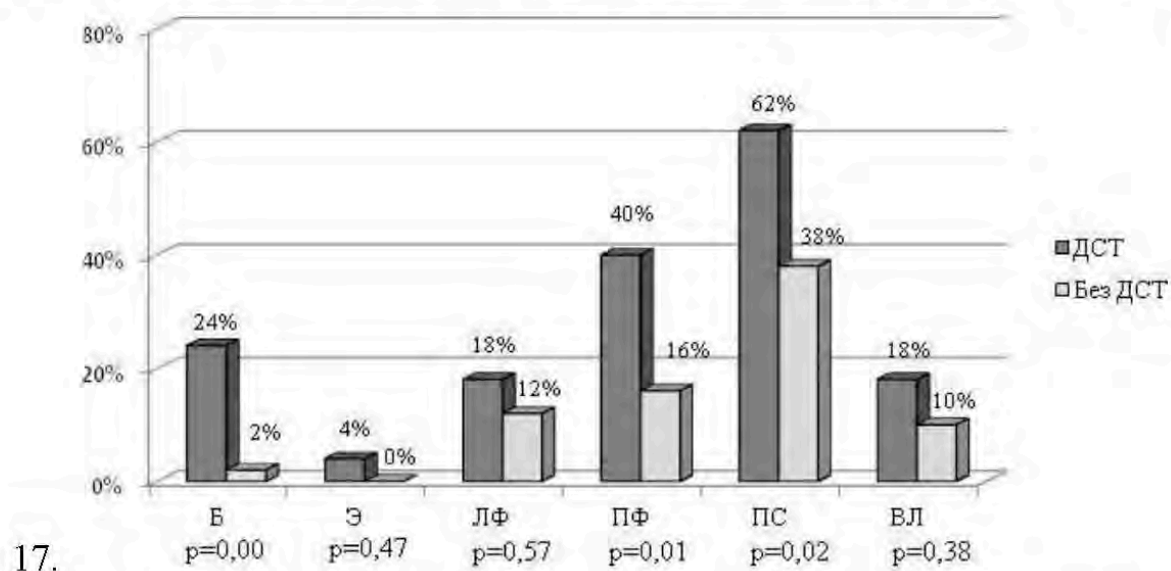


Рисунок 16 – А. – КТВР в фазе максимального вдоха;
Б. – КТВР в фазе максимального выдоха. Симптом «воздушных ловушек»

Результаты оценки частоты встречаемости различных структурных изменений легочной ткани, в зависимости от наличия ДСТ приведены на рисунке



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

Рисунок 17 - Результаты оценки макроструктуры легочной ткани:

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 ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$).

Обращали на себя внимание гендерные различия частоты встречаемости отдельных рентгенологических симптомов. Буллы или блебы были выявлены исключительно у пациентов мужского пола ($\chi^2=4,0$; $p=0,04$), при этом частота встречаемости симптома среди обследованных мужчин с ДСТ составила 39%. Наблюдались также различия в отношении частоты встречаемости перибронхиального фиброза ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$). Хотя для остальных рентгенологических симптомов статистической значимости различий получено не было, наблюдалась отчетливая тенденция к большему нарушению легочной архитектоники у лиц мужского пола.

При оценке градиента показателей плотностей легочной ткани (ΔHu) в различных отделах легких мы исходили из данных литературы, согласно которым нарастание градиента от верхнего легочного поля к нижнему отражает физиологическое изменение воздушности легочной ткани, в то время как другие варианты свидетельствуют о наличии внутрилегочных изменений.

Изменения средних значений градиентов по легочным полям в правом и левом легком представлены на рисунке 18.

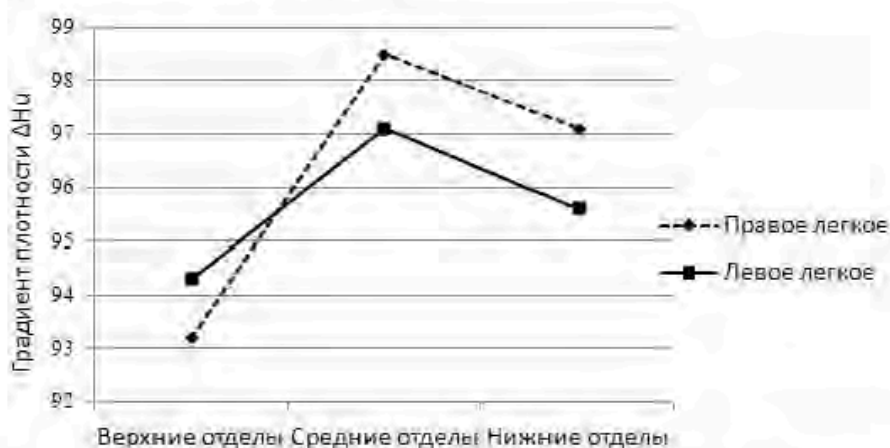


Рисунок 18 - Изменения средних значений градиентов плотности легочной ткани в правом и левом легком у пациентов с ДСТ

Суммарно для обоих 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. При данном виде анализа гендерных различий не наблюдалось.

Наиболее низкие значения градиентов наблюдались в верхних отделах легких, что соответствует физиологическому типу. В то же время отмечено существенное снижение градиентов и в нижних отделах легких. Характер изменения градиентов не имел статистических различий между правым и левым легким.

3.5. Качество жизни у пациентов с дисплазией соединительной ткани и определяющие его факторы

Качество жизни является интегральным показателем степени адаптации к заболеванию, возможности выполнения привычных функций на работе и в быту. Опросник SF-36, состоящий из 36 вопросов, разделенных на 8 шкал, дает возможность оценить физическую активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, интенсивность боли, общее восприятие здоровья, жизненную активность, социальную активность, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье. Шкалы группируются в два интегральных показателя: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья.

При сравнительном анализе оба интегральных показателя (физический и психологический компонент здоровья) у лиц с ДСТ оказались статистически значимо ниже, чем у лиц без ДСТ (таблица 10). Среди параметров, формирующих физический компонент здоровья, были снижены показатели физической активности и общего восприятия здоровья, при этом респонденты крайне редко отмечали существенное ограничение жизнедеятельности из-за физических

проблем и практически никогда не жаловались на наличие болевого синдрома. Низкие значения показателя психологического компонента здоровья были обусловлены снижением жизненной активности, ухудшением психического здоровья, а также значимой ролью эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности при относительно сохранном уровне социальной активности.

Таблица 10 - Показатели качества жизни у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения, баллы, Me (LQ-HQ)

Показатель	ДСТ (n=135)	Без ДСТ (n=75)	U	p
Физическое функционирование	68 (60-79)	88 (75-96)	1552	0,000
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	55 (42-68)	95 (88-97)	2651	0,543
Интенсивность боли	63 (58-81)	92 (87-98)	2610	0,446
Общее восприятие здоровья	55 (45-70)	80 (71-90)	2024	0,003
Жизненная активность	42 (40-63)	91 (82-98)	1237	0,000
Социальное функционирование	58 (43-75)	83 (78-90)	2773	0,881
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	30 (25-42)	85 (72-89)	1676	0,000
Психическое здоровье	28 (21-35)	84 (76-88)	1678	0,000
Физический компонент здоровья	40 (37-52)	59 (55-68)	1517	0,000
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом				

В целом у лиц с ДСТ по сравнению с их сверстниками, не имеющих признаков наследственных нарушений соединительной ткани, показатели психологического компонента здоровья были снижены в значительно большей степени, чем показатели физического компонента. Полученные нами данные были ожидаемы и соответствовали результатам других авторов, связывающих ухудшение качества жизни с наличием косметического синдрома, снижением мышечной массы, вегетативной дисфункцией и другими проявлениями ДСТ. При исследовании определяющих факторов физического компонента здоровья значимые корреляционные связи были получены для выраженности одышки по шкале MRC ($R = -0,48$, $p = 0,002$) и величины максимальной дистанции относительно должных значений при проведении 6-минутной шаговой пробы ($R = 0,33$, $p = 0,001$). Изменения функциональных параметров кардиореспираторной системы не имели значимой связи с ухудшением качества жизни обследуемых

лиц. Определяющим фактором психологического компонента здоровья явилась балльная оценка гипервентиляционного синдрома по Наймигенскому опроснику ($R=-0,65$, $p=0,000$).

Резюме

Изучение симптоматики бронхолегочного синдрома при ДСТ подтвердило наличие определенных закономерностей. К ним можно отнести наличие симптомов хронического бронхита в виде продуктивного кашля с выделением мокроты по утрам; клинические признаки бронхообструктивного синдрома при отсутствии типичных приступов удушья и других проявлений бронхиальной астмы; одышку и низкую толерантность к физическим нагрузкам, которые отмечают более половины пациентов с ДСТ; признаки гипервентиляционного синдрома без изменения газового состава крови по типу дисфункционального дыхания; ранние функциональные признаки бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции со снижением силы дыхательных мышц и тенденцией к формированию транзиторной легочной гипертензии; косвенные признаки хронического бронхита и легочной гиперинфляции с изменением механики дыхания при проведении функциональной КТВР; выявление апикальных субплевральных легочных булл. Все указанные выше симптомы по своей частоте и интенсивности имеют статистически значимые отличия у лиц с ДСТ, а некоторые из них, например, апикальные буллы легких, встречаются только в группе ДСТ. Выявленные респираторные симптомы у лиц с ДСТ имеют значимую связь со снижением физического и психологического компонентов качества жизни.

В данной части работы анализ симптоматики был проведен без учета особенностей конкретного пациента, в том числе без учета влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на особенности функционирования респираторной системы. Систематизация и уточнение механизмов отдельных проявлений бронхолегочного синдрома при ДСТ являлись задачей следующих этапов исследования.

Глава 4. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани

4.1. Бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани с позиций кластерного анализа [69]

Для построения алгоритмов диагностического поиска и реабилитационных мероприятий необходимо предварительное решение задач классификации, т.е. выявления групп пациентов, имеющих сходные характеристики, но в то же время отличающихся от членов другой группы по тем или иным параметрам. В настоящее время наиболее распространенным методом таксономии является кластерный анализ.

В основу данной части работы были положены результаты обследования лиц молодого возраста, изложенные в предыдущей главе. В качестве переменных были отобраны показатели, имеющие статистически значимые отличия у пациентов с ДСТ. База данных включала 157 полных наблюдений: 98 мужчин (62,4%) и 59 женщин (37,6%). В результате предварительного факторного анализа из всех параметров, характеризующих клинико-функциональное состояние респираторной системы у пациентов с ДСТ, были отобраны следующие переменные: симптомы хронического бронхита по опроснику ECSC, признаки гипервентиляционного синдрома по Наймигенскому опроснику, обструктивные вентиляционные нарушения, рестриктивные вентиляционные нарушения, субплевральные буллы или блебы по данным МСКТ ОГК.

Все значения переменных были представлены в бинарном виде: (0) – отсутствие симптома; (1) – наличие симптома. При предварительном проведении иерархического кластерного анализа в ходе агломерации наблюдений было определено оптимальное количество кластеров.

В результате процедуры кластеризации методом k-средних все обследованные пациенты с ДСТ были разделены на четыре кластера (рисунок 19). Значения дистанций между кластерными центрами окончательного решения свидетельствовал о достаточной степени различий между кластерами.

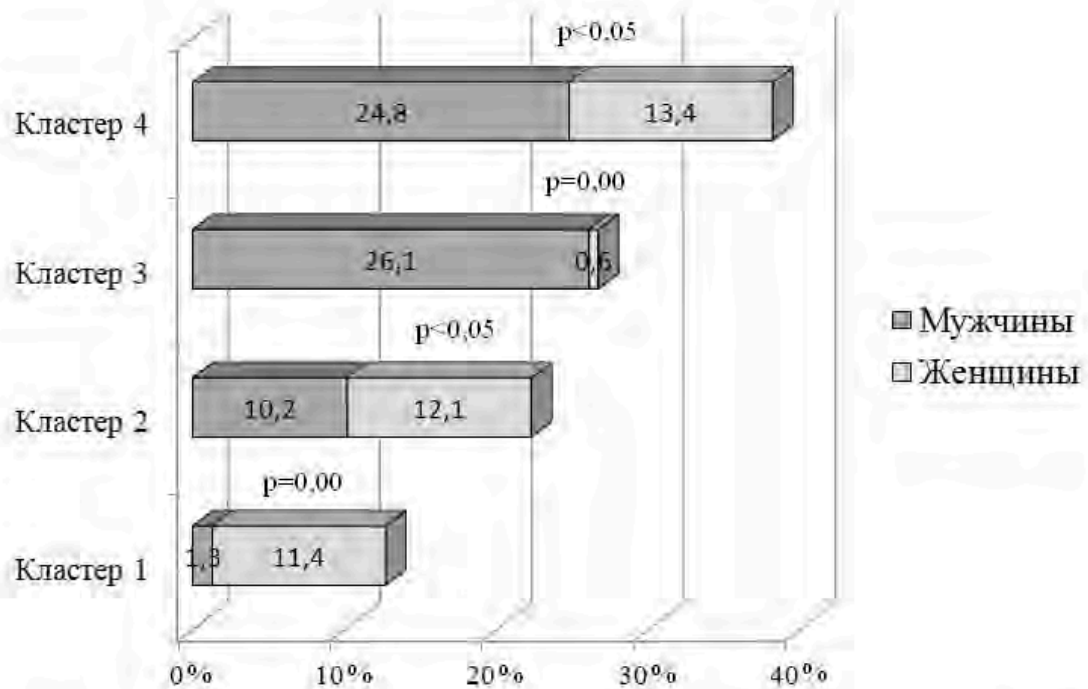


Рисунок 19 - Распределение пациентов с ДСТ в результате кластеризации (%)

Наименьшее количество пациентов (12,7%) составили первый кластер, второй и третий кластеры образовали 22,3% и 26,1% пациентов соответственно, наибольшее количество пациентов (38,9%) были включены в четвертый кластер.

Обращало на себя внимание наличие гендерных различий между кластерами: в первом кластере большинство включенных пациентов составили женщины (90%), в третьем кластере большинство составили мужчины (97,6%), во втором и четвертом кластерах гендерных различий отмечено не было. Частотные характеристики исследуемых параметров, а также анализ статистической достоверности различий средних в кластерах с использованием F-критерия отражены на рисунке 20.

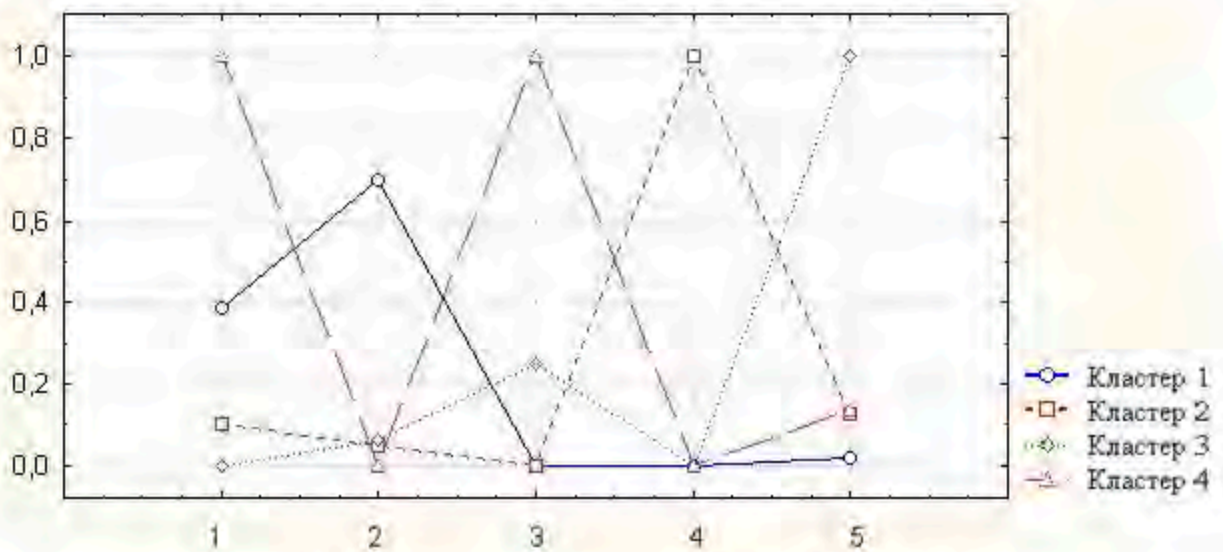
По итогам проведенного анализа частотного распределения переменных между кластерами и внутри кластеров можно сделать следующее заключение:

Первый кластер образовали 20 пациентов (12,7%) преимущественно женского пола с признаками гипервентиляционного синдрома, который в ряде случаев сочетался с признаками хронического бронхита.

Второй кластер включил 35 пациентов (22,3%) как мужчин, так и женщин с преобладанием рестриктивных вентиляционных нарушений.

Третий кластер был представлен 42 пациентами (26,1%) преимущественно мужского пола, у которых по данным МСКТ ОГК визуализировались субплевральные апикальные буллы или блебы. В части наблюдений в этой группе пациентов имелись клинические признаки хронического бронхита.

Четвертый кластер образовали 60 пациентов (38,9%) мужского и женского пола с симптомами хронического бронхита в сочетании с обструктивными вентиляционными нарушениями. В этот же кластер было отнесено несколько случаев выявления булл или блебов по данным МСКТ ОГК.



Переменные		F	p
1	Симптомы хронического бронхита	199.045	0.00
2	Гипервентиляционный синдром	793.438	0.00
3	Обструктивные вентиляционные нарушения	58.916	0.00
4	Рестриктивные вентиляционные нарушения	354.401	0.00
5	Буллы или блебы по данным МСКТ ОГК	109.459	0.00

Рисунок 20 - График средних для каждого кластера, выделенного при анализе клинических проявлений бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ

4.2. Экзогенные и эндогенные факторы риска бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани [32, 69, 147, 159]

С учетом характера выявленных проявлений бронхолегочного синдрома из всего многообразия факторов риска заболеваний респираторной системы были отобраны следующие: анамнез курения, респираторная поддержка в период новорожденности, частые респираторные инфекции, вегетативный статус,

психоэмоциональное состояние, носительство мутантных генов семейства матриксных металлопротеиназ и генов системы PI.

Уточнение анамнестических данных пациентов проводилось на скрининговом этапе до разделения пациентов на группы наблюдения. Данный раздел работы также осуществлен совместно с сотрудниками отделения общей врачебной практики Клиники ОмГМУ (заведующая отделением А.А. Хоменя).

Задача выявления курящих лиц и оценки статуса курения потребовала проведения анонимного анкетирования. В анкетировании приняло участие 860 студентов в возрасте 18-22 лет: 612 девушек и 248 юношей. По данным анкетирования было выявлено, что среди студентов 1 курса регулярно курит 446 человек (51,8%). Отметим, что регулярным курением согласно критериям ВОЗ считаются случаи выкуривания одной и более сигареты в неделю. Частота встречаемости курильщиков среди всех юношей составила 79,4%, среди девушек – 40,7% ($p < 0,05$).

Количество курильщиков среди студентов с ДСТ и без таковой представлено в таблице 11.

Таблица 11 - Результаты анонимного анкетирования для выявления частоты табакокурения у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=860)

	ДСТ (n=487)		Без ДСТ (n=373)		Всего (n=860)	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Курящие	272	55,8 (51,3-60,3)	174	46,6 (41,5-51,8)	446	51,8 (48,4-55,2)
Не курящие	215	44,1 (39,6-48,6)	199	53,3 (48,1-58,5)	414	48,1 (44,7-51,5)
$\chi^2 = 6,80$; $p = 0,0099$						

Как следует из данных таблицы 11, 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 ($p > 0,05$). Полученные относительно невысокие значения показателя могут быть объяснены молодым возрастом обследованных лиц и отсутствием длительного

стажа курения. Значимых гендерных различий в отношении частоты курильщиков или стажа курения в зависимости от наличия ДСТ отмечено не было.

Изучение статуса курения включало также оценку степени никотиновой зависимости, оценку мотивации к курению, оценку мотивации к отказу от курения (таблица 12).

Таблица 12 – 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	0,2816
–Слабая	78	28,6 (23,3-34,4)	98	56,3 (48,6-63,8)	32,8	0,0005
–Средняя	121	44,4 (38,4-50,6)	38	21,8 (15,9-28,7)	22,7	0,0005
–Высокая	50	18,3 (13,9-23,5)	20	11,4 (7,1-17,1)	3,3	0,0692
–Очень высокая	4	1,4 (0,4-3,7)	0	0	1,1	0,2757
<i>Мотивация к курению, n</i>						
–Стимуляция	54	19,8 (15,2-25,1)	29	16,6 (11,4-23,0)	0,5	0,4727
–Игра с сигаретой	32	11,7 (8,1-16,2)	68	39,0 (31,7-46,7)	43,9	0,0005
–Расслабление	38	13,9 (10,0-18,6)	49	28,1 (21,6-35,4)	12,7	0,0011
–Поддержка при нервном напряжении	124	45,5 (39,5-51,7)	14	8,0 (4,4-13,1)	68,2	0,0005
–Психологическая зависимость	16	5,8 (3,4-9,3)	12	6,9 (3,6-11,7)	0,05	0,8182
–Привычка	8	2,9 (1,2-5,7)	2	1,1 (0,1-4,0)	0,8	0,3590
<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	0,7663
–Слабая	152	55,8 (49,7-61,8)	91	52,3 (44,6-59,9)	0,41	0,5199
–Отсутствует	25	9,1 (6,0-13,2)	19	10,9 (6,7-16,5)	0,18	0,6641
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом						

При анализе таблицы 12 обращали на себя внимание значимые отличия степени никотиновой зависимости у лиц с ДСТ. 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 были статистически значимыми ($p=0,06$). Кроме того, все отмеченные случаи очень высокой никотиновой зависимости были диагностированы у студентов с ДСТ.

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.

Факт проведения респираторной поддержки в периоде новорожденности и частота эпизодов респираторных инфекций нижних дыхательных путей также уточнялись при сборе анамнеза и анализе медицинской документации. Частота респираторных инфекций оценивалась по наличию указаний на перенесенные пневмонии в различные возрастные периоды, а также по факту наблюдения в диспансерной группе часто болеющих детей, критерии включения в которую определялись в соответствии с рекомендациями А.А. Баранова и В.Ю. Альбицкого (1986г). В таблице 13 приведены данные о наличии факторов риска у лиц с ДСТ и в группе сравнения.

Таблица 13 - Особенности респираторного анамнеза у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=428)

Данные анамнеза	ДСТ (n=232)		Без ДСТ (n=196)		χ^2 df=1	p
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
ИВЛ в периоде новорожденности	7	3,0 (1,2-6,1)	2	1,0 (0,1-3,6)	1,20	0,2738
Пневмонии в возрасте до 1 года	25	10,7 (7,1-15,5)	9	4,5 (2,1-8,5)	4,74	0,0297
Пневмонии в возрасте 1-7 лет	22	9,4 (6,0-14,0)	15	7,6 (4,3-12,3)	0,24	0,6181
Пневмонии в возрасте 7-11 лет	20	8,6 (5,3-13,0)	14	7,1 (3,9-11,6)	0,14	0,7011
Пневмонии в возрасте 12-18 лет	15	6,4 (3,6-10,4)	7	3,5 (1,4-7,2)	1,28	0,2588
Группа часто болеющих детей	153	65,9 (59,4-72,0)	106	54,0 (46,8-61,2)	5,77	0,0169
Примечание – Статистически значимые значения ($p<0,05$) выделены полужирным шрифтом						

Несмотря на то, что тенденция к большей частоте респираторных инфекций наблюдалась в отношении всех сравниваемых данных, статистически значимые

различия были получены лишь в отношении указаний на пневмонии в периоде новорожденности и в грудном периоде (до 1 года) и наблюдения в группе часто болеющих детей, предполагающие более 4-6 инфекционных эпизодов в год в зависимости от возраста ребенка. Факт осуществления респираторной поддержки в периоде новорожденности регистрировался у пациентов с ДСТ почти в три раза чаще, однако и в этом случае различия не имели статистической значимости. Тем не менее, с нашей точки зрения бронхолегочная дисплазия, являющаяся ожидаемым осложнением проведения искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности, может иметь этиологическое значение для развития бронхолегочного синдрома при ДСТ, что открывает направления для дальнейших исследований проспективного характера.

Для оценки частоты эпизодов респираторных инфекций после 18 лет мы оценивали инфекционный индекс, который рассчитывался как отношение числа случаев респираторных инфекций в течение последних 12 месяцев к возрасту обследуемого. У лиц с ДСТ инфекционный индекс составил $0,09 \pm 0,008$, а в группе сравнения $0,06 \pm 0,007$ ($U=2594$, $p=0,0166$).

Ретроспективная оценка 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.

Изменения вегетативного тонуса и особенности психоэмоционального состояния у лиц с ДСТ были неоднократно продемонстрированы рядом исследователей. В то же время выделение группы лиц с признаками дисфункционального дыхания (гипервентиляционного синдрома) и задачи дальнейшего математического анализа обосновывали необходимость более детального изучения психовегетативных соотношений у лиц с ДСТ. С целью определения вегетативного тонуса мы использовали вопросник для выявления признаков вегетативных изменений и схему исследования для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна, а также теста Хильденбранта.

Психозмоциональное состояние оценивалось на основании результатов теста Спилбергера-Ханина с расчетом показателей личностной и реактивной тревожности, оценки анкетирования по госпитальной шкале HADS (HADS-A – оценка тревоги и HADS-D-оценки депрессии), а также учитывались результаты оценки по шкале САН с расчетом интегрального индекса САН. Результаты обследования представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика вегетативного статуса и психозмоционального состояния у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения, ($M \pm \sigma$) ($n=428$)

Показатели	ДСТ ($n=232$)	Без ДСТ ($n=196$)	U	p
Субъективные симптомы по Вейну, баллы	10,01±0,63	7,02±0,49	19642	0,0152
Объективные симптомы по Вейну, баллы	8,16±0,56	3,99±0,24	14157	0,0000
Индекс Хильденбранта	4,37±0,84	7,03±2,70	22227	0,6900
Личностная тревожность, баллы	30,06±0,62	23,40±0,89	10890	0,0000
Реактивная тревожность, баллы	30,05±0,49	26,22±0,62	14804	0,0000
HADS-A, баллы	8,19±2,35	5,97±0,16	10797	0,0000
HADS-D, баллы	5,87±0,18	3,47±0,18	11746	0,0000
Индекс САН, баллы	4,70±0,03	5,05±0,02	16643	0,0000
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом				

Как и следовало ожидать, практически для всех сравниваемых параметров были получены статистически значимые различия. Пациенты с ДСТ чаще предъявляли жалобы, характерные для вегетативной дисфункции и у них чаще выявлялись объективные симптомы измененного вегетативного тонуса.

Тесты, направленные на выявление психозмоциональных 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 ($\chi^2 = 69,13$, $p = 0,0005$). 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 у пациентов обеих групп, однако и в этом случае изменения сохраняли статистическую значимость. Субклинические депрессивные расстройства были выявлены у 31,8% пациентов с ДСТ и только у 7,6% пациентов без ДСТ. Клинически значимые депрессивные расстройства отмечены у 3 пациентов (1,3%) из группы ДСТ и не были зарегистрированы в группе без ДСТ. Средние значения интегрального индекса САН не противоречили результатам других методов исследования психоэмоционального статуса, подтверждая более низкий уровень самочувствия, активности и настроения у пациентов с ДСТ.

Учитывая характер выявленной патологии, среди множества генов-кандидатов наследственной предрасположенности к бронхолегочным заболеваниям наше внимание привлекли гены семейства матриксных металлопротеиназ – протеолитических ферментов, обеспечивающих катаболизм компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани. Кроме того мы сочли целесообразным исключить носительство дефицитных аллелей генов PI, отвечающих за синтез альфа1-антитрипсина.

Частоты генотипов всех исследуемых полиморфных локусов в исследуемых группах соответствовали ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Анализ полиморфизмов генов семейства ММП представлен в таблице 15. Молекулярно-генетическое исследование распределения аллельных вариантов пяти детерминант генов ММП позволило выявить ряд отличий между группами.

Для гена ММП1 (-1607insG) у пациентов с ДСТ установлено статистически значимое уменьшение частоты как нормального гомозиготного генотипа G/G (12,0% vs 58,6% в группе сравнения, $\chi^2=101,63$, $p=0,0005$), так и гетерозиготного генотипа G/GG (52,1% vs 24,5%, $\chi^2=32,8$, $p=0,0005$). Частота мутантного гомозиготного генотипа GG/GG была значительно выше в группе пациентов с ДСТ (35,3% vs 16,9%, $\chi^2=17,59$, $p=0,0006$). Носительство аллеля GG достоверно чаще наблюдалось у пациентов с ДСТ (61,9% vs 29,1%, $\chi^2=90,33$, $p=0,0005$) и

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 C-1562T гена ММП9 также были установлены как для гомозиготного, так и для гетерозиготного генотипов.

Таблица 15 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов ММП1 (1607insG), ММП9 (C-1562T), ММП12 (A-82G), ТИМП1 (C536T) у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=428)

Генотипы и аллели	ДСТ (n=232)		Без ДСТ (n=196)		χ^2 df=1	p	OR (95% CI)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)			
ММП11 (-1607insG)							
G/G	28	12,0 (8,1-16,9)	115	58,6 (51,4-65,6)	101,63	0,0005	0,09 (0,05-0,16)
G/GG	121	52,1 (45,5-58,7)	48	24,5 (18,6-31,3)	32,88	0,0005	3,3 (2,1-5,2)
GG/GG	82	35,3 (29,2-41,8)	33	16,9 (11,8-22,8)	17,59	0,0006	2,7 (1,6-4,3)
G	177	38,1 (33,7-42,7)	278	70,9 (66,1-75,3)	90,33	0,0005	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)
ММП19 (C-1562T)							
C/C	165	71,1 (64,8-76,8)	176	89,8 (84,6-93,6)	21,74	0,0005	0,2 (0,1-0,4)
C/T	64	27,5 (21,9-33,8)	16	8,1 (4,7-12,9)	25,11	0,0005	4,2 (2,3-8,0)
T/T	3	1,2 (0,2-3,7)	4	2,0 (0,5-5,1)	0,051	0,8225	0,6 (0,4-1,0)
C	394	84,9 (81,3-88,0)	368	93,9 (91,0-96,0)	16,56	0,0006	0,3 (0,2-0,6)
T	70	15,1 (11,9-18,6)	24	6,1 (3,9-8,9)			2,7 (1,6-4,5)
ММП12 (A-82G)							
A/A	155	66,8 (60,3-72,8)	143	78,0 (71,6-83,6)	1,62	0,2038	0,7 (0,4-1,1)
A/G	58	25,0 (19,5-31,0)	37	13,7 (9,2-19,4)	1,96	0,1614	1,4 (0,8-2,3)
G/G	19	8,1 (5,0-12,4)	16	8,2 (4,7-12,9)	0,0005	1,0005	1,0 (0,4-2,1)
A	368	79,3 (75,3-82,9)	323	84,9 (81,0-88,3)	1,11	0,2928	0,6 (0,4-0,9)
G	96	20,7 (17,0-24,6)	69	15,1 (11,6-18,9)			1,4 (1,0-2,1)
ТИМП1 (C536T)							
C/C	221	95,2 (91,6-97,6)	184	93,8 (89,5-96,8)	0,17	0,6773	1,3 (0,5-3,2)
C/T	11	4,8 (2,3-8,3)	12	6,2 (3,2-10,4)			0,7 (0,3-1,9)
T/T	0		0	0			
C	453	97,6 (95,8-98,8)	380	96,9 (94,7-98,4)	0,16	0,6816	1,3 (0,5-3,2)
T	11	2,4 (1,1-4,2)	12	3,1 (1,5-5,2)			0,7 (0,3-1,8)
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом							

Носительство нормального гомозиготного генотипа C/C преобладало в каждой группе, однако у пациентов с ДСТ значимо чаще регистрировалось носительство мутантного аллеля T в виде гетерозиготы C/T (27,5 vs 8,1, $\chi^2=25,11$, p=0,0005). Наличие ДСТ ассоциировалось с носительством гетерозиготного генотипа C/T (OR=4,2, 95% CI: 2,3-8,0) и аллеля T (OR=2,7, 95%CI: 1,6-4,5).

Для полиморфного локуса A-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.

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. Частоты изучаемых аллелей и генотипов у пациентов с ДСТ не имели статистически значимых различий по сравнению со здоровыми индивидами.

Частота генотипов и аллелей генов ММП, имеющих значимые ассоциации с наличием ДСТ, представлена на рисунке 21.

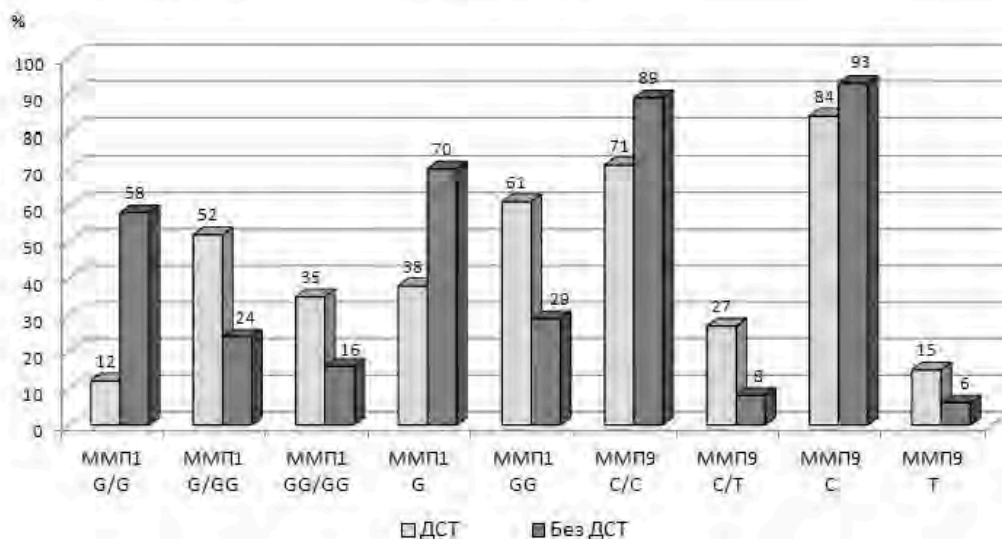


Рисунок 21 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов ММП у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена PIZ (Glu342Lys) и гена PIS (Glu264Val) представлены в таблице 16. 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.

Таблица 16 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена PIZ (Glu342Lys) и гена PIS (Glu264Val) у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=428)

Генотипы и аллели	ДСТ (n=232)		Без ДСТ (n=196)		χ^2 df=1	p	OR (95% CI)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)			
PIZ (Glu-342Lys)							
Glu/Glu	220	94,8 (91,1-97,3)	188	95,9 (92,1-93,1)	0,0922	0,7623	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	0,7651	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	0,9288	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	0,9301	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)
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом							

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.

4.3. Независимые предикторы формирования клинических вариантов бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани

На предыдущем этапе анализа было показано, что в ряде случаев наличие и выраженность факторов риска у пациентов с ДСТ имеют статистически значимые отличия по сравнению с лицами из группы контроля.

В таблице 17 приведены результаты корреляционного анализа, полученные при оценке взаимосвязи между кластером, выделенном при анализе проявлений бронхолегочного синдрома и исследуемыми переменными из числа факторов риска.

Таблица 17 - Корреляции между принадлежностью к кластеру, выделенному при анализе проявлений бронхолегочного синдрома, и исследуемыми переменными из числа факторов риска у лиц молодого возраста с ДСТ и в группе сравнения (n=157)

Переменная	Кластер 1		Кластер 2		Кластер 3		Кластер 4	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Пол	0,407	0,000	0,177	0,026	-0,445	0,000	-0,025	0,755
Индекс массы тела	-0,123	0,124	-0,067	0,399	0,053	0,505	0,016	0,841
Деформации грудной клетки	-0,049	0,536	0,140	0,080	-0,040	0,613	-0,048	0,542
Деформации позвоночника	-0,003	0,968	0,326	0,000	-0,123	0,122	-0,132	0,097
Долихостеномелия	0,035	0,660	0,049	0,537	0,040	0,615	-0,103	0,196
Арахнодактилия	-0,022	0,782	-0,041	0,607	-0,008	0,915	0,058	0,467
Гипермобильный синдром	0,131	0,101	-0,050	0,526	0,006	0,939	-0,051	0,519
Плоскостопие	0,131	0,099	-0,008	0,915	-0,041	0,607	-0,045	0,571
Нарушения рефракции	-0,053	0,508	0,064	0,420	0,001	0,989	-0,019	0,804
Пролапсы клапанов сердца	0,120	0,131	-0,039	0,621	-0,009	0,225	0,039	0,621
Варикозное расширение вен	-0,058	0,468	0,090	0,260	-0,005	0,944	-0,046	0,562
Патология кожи	0,094	0,237	-0,023	0,765	0,012	0,878	-0,055	0,488
Патология мышц	0,042	0,599	0,159	0,046	-0,011	0,885	-0,055	0,490
Висцероптоз	0,092	0,249	-0,011	0,890	-0,047	0,552	-0,010	0,896
Курение	0,064	0,421	-0,095	0,234	-0,077	0,335	0,336	0,000
Инфекции в анамнезе	0,167	0,036	-0,116	0,147	-0,143	0,072	0,214	0,006
Вегетативная дисфункция	0,338	0,000	-0,144	0,071	0,001	0,989	0,018	0,816
Тревожность	0,357	0,000	0,006	0,935	-0,088	0,268	0,318	0,000
GG/GG ММП1	-0,031	0,696	-0,021	0,793	0,212	0,007	-0,055	0,488
GG ММП	0,086	0,280	-0,073	0,357	0,278	0,0004	-0,106	0,185
С/Т ММП9	0,081	0,309	-0,060	0,453	0,214	0,006	-0,105	0,189
Т ММП9	0,070	0,378	-0,017	0,823	0,195	0,014	-0,118	0,139
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом								

Для первого кластера значимыми переменными являлись пол пациента (положительная корреляционная связь умеренной силы), частые респираторные инфекции в анамнезе (слабая положительная корреляция), вегетативная дисфункция и тревожность (положительные корреляции умеренной силы). При регрессионном анализе переменная наличия респираторных инфекций была исключена из модели.

Результаты регрессионного анализа для кластера 1 представлены в таблице 18. В целом регрессионная модель объясняла 52% дисперсии. Точность исполнения прогноза составляла 91,7%.

Таблица 18 - Независимые предикторы формирования первого кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Независимые предикторы	Коэффициенты регрессии	σ	p
Пол	2,883	0,818	0,000
Вегетативная дисфункция	2,001	0,641	0,002
Тревожность	1,967	0,637	0,002
Constant	-8,304	1,627	0,000

Вероятность принадлежности пациента к кластеру 1 вычислялась как $1 - \text{LOGIT}(u)$, где $\text{LOGIT}(u)$ – функция логистического распределения: $\exp(u)/(\exp(u)+1)$. Соответственно для 1 кластера $u = 2,883 \times \text{пол} + 2,001 \times \text{вегетативная дисфункция} + 1,967 \times \text{тревога} - 8,304 = 1,43$. Согласно уравнению логистической регрессии риск попадания в первый кластер для женщин с признаками вегетативной дисфункции и выраженной тревожности ($u=1,43$) составляет около 80%, в то время как для тревожных мужчин с вегетативной дисфункцией ($u=-1,4$) риск около 19%, для женщин без психовегетативных нарушений ($u=-2,5$) риск не превышает 7%, а для мужчин без психовегетативных нарушений ($u=-5,42$) риск ничтожно мал – 0,4%.

ROC-кривая для модели первого кластера и ROC-кривые, отражающие вклад отдельных переменных в прогноз формирования кластера отражены на рисунке 22.

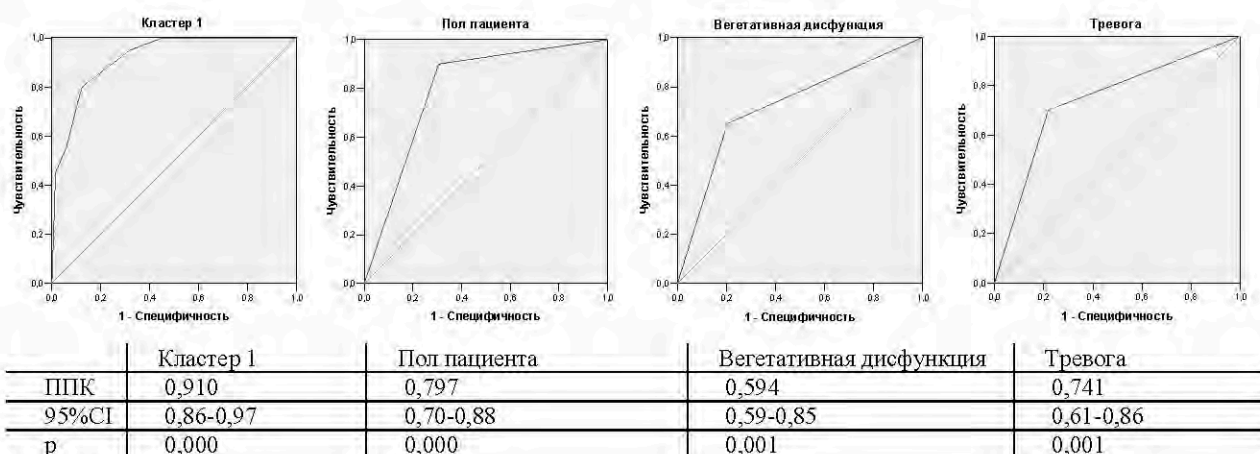


Рисунок 22 - Результаты регрессионного анализа для переменных первого кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Прогностическая точность общей модели для первого кластера оценивается как отличная (ППК=0,91). При оценке вклада отдельных переменных было выявлено, что основную роль для формирования данного кластера играет пол пациента, т.к. регрессионная модель, построенная на этой переменной, объясняла большую часть вариабельности общей модели (29%).

Для второго кластера значимыми переменными также являлся пол пациента (слабая положительная корреляционная связь), кроме того достоверные корреляции были выявлены в отношении наличия деформации позвоночника (положительная умеренной силы) и патологии мышц (положительная слабая). При регрессионном анализе переменная пола была исключена из модели. Результаты регрессионного анализа для второго кластера представлены в таблице 19. Общая регрессионная модель объясняла только 21% дисперсии. Точность исполнения прогноза составляла 79%. Для второго кластера $u = 2,040 \times \text{деформация позвоночника} + 0,992 \times \text{патология мышц} - 3,005 = 0,027$.

Таблица 19 - Независимые предикторы формирования второго кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Независимые предикторы	Коэффициенты регрессии	σ	p
Деформации позвоночника	2,040	0,529	0,000
Патология мышц	0,992	0,432	0,022
Constant	-3,005	0,524	0,000

Согласно уравнению логистической регрессии риск попадания во второй кластер для пациентов с деформацией позвоночника, гипотонией и гипотрофией мышц ($u=0,027$) составляет около 50%, а для пациента с деформацией позвоночника, но с хорошо развитой скелетной мускулатурой ($u=-0,96$) риск составляет 27%. ROC-кривая для модели кластера 2 и ROC-кривые, отражающие вклад отдельных переменных в прогноз формирования кластера отражены на рисунке 23.

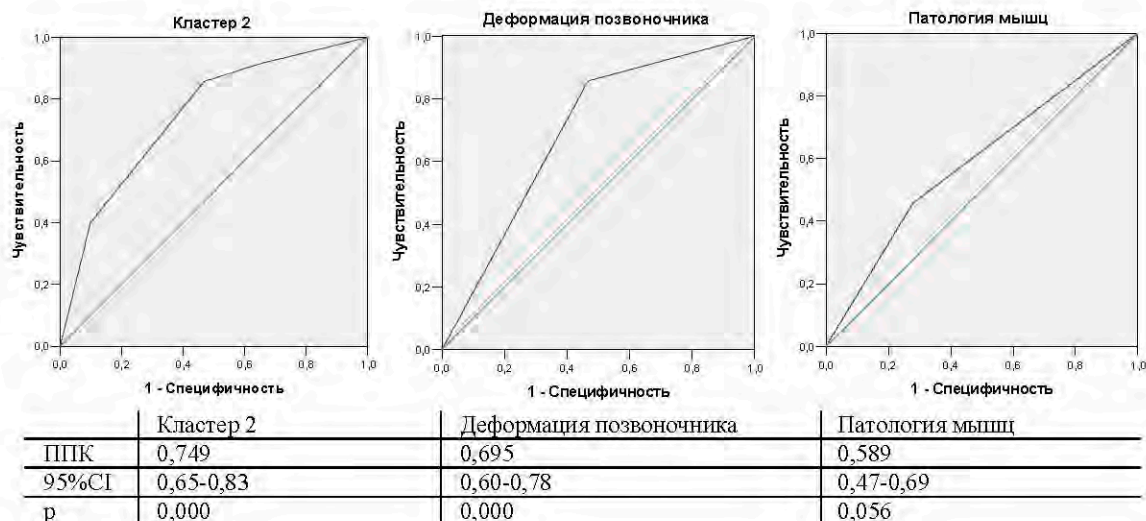


Рисунок 23 - Результаты регрессионного анализа для переменных второго кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Прогностическая точность общей модели для кластера 2 оценивается как хорошая (ППК=0,74). При оценке вклада отдельных переменных было выявлено, что основную роль для формирования данного кластера играет наличие деформации позвоночника, т.к. регрессионная модель, построенная на этой переменной, объясняла большую часть вариабельности общей модели. При построении модели на переменной патология мышц точность модели оказалась неудовлетворительной (ППК=0,589) и статистически незначимым ($p=0,056$).

Для третьего кластера значимыми переменными являлись пол пациента (отрицательная корреляционная связь умеренной силы), и носительство всех включенных в анализ мутантных аллелей: GG MMP1 и T MMP9 (слабая положительная корреляция). Результаты регрессионного анализа для кластера 3 представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Независимые предикторы формирования третьего кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Независимые предикторы	Коэффициенты регрессии	σ	p
Пол пациента	-3,814	1,051	0,000
GG MMP1	1,419	0,503	0,005
T MMP 9	1,381	0,689	0,045
Constant	3,002	1,111	0,007

В целом регрессионная модель объясняла 41,6% дисперсии. Точность исполнения прогноза составляла 80,3%. Для пациента мужского пола, являющегося носителем обоих мутантных аллелей $u = -3,814 \times \text{пол} + 1,419 \times \text{GG ММП1} + 1,381 \times \text{T ММП9} + 3,003 = 1,98$. Согласно уравнению логистической регрессии риск попадания такого пациента в кластер 3 ($u=1,98$) составляет 87%, для мужчины, в генотипе которого есть только один из мутантных аллелей ($u=0,60$) – 64%, для женщин–носительниц обоих мутантных аллелей ($u=-1,82$) – 14%, одного из аллелей ($u=-3,2$) – 3%. Вероятность попадания в кластер 3 для мужчин с нормальным генотипом составляет около 30% ($u=-0,81$), а для женщин менее 1% ($u=-4,62$).

ROC-кривая для модели кластера 3 и ROC-кривые, отражающие вклад отдельных переменных в прогноз формирования кластера отражены на рисунке 24. Прогностическая точность общей модели для кластера 3 оценивается как очень хорошая (ППК=0,82). Среди пациентов преобладали мужчины. Вклад носительства мутантных аллелей был небольшим (ППК 0,5-0,6), но статистически значимым.

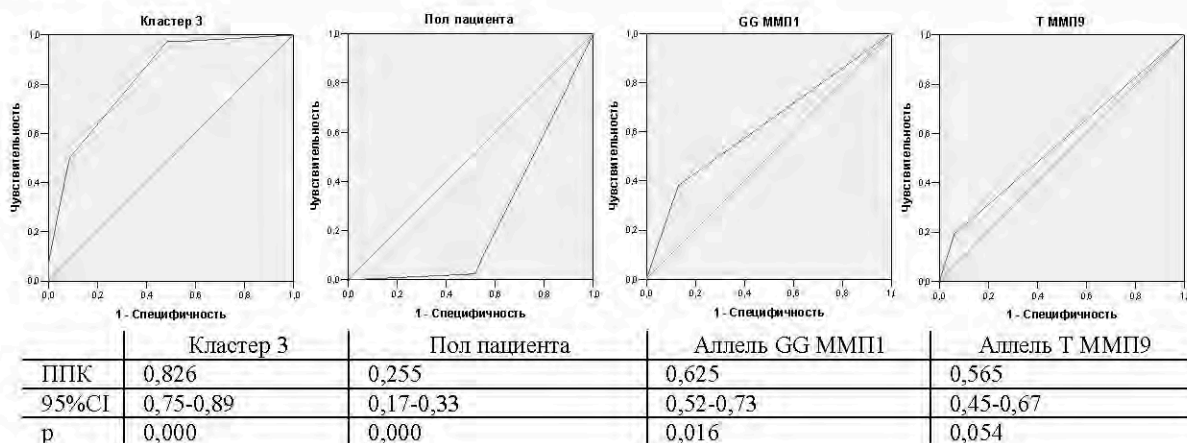


Рисунок 24 - Результаты регрессионного анализа для переменных третьего кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Для четвертого кластера значимыми переменными являлись курение и тревога (умеренные положительные корреляционные связи), а также респираторные инфекции в анамнезе (положительная слабая связь). При

регрессионном анализе все переменные были включены в уравнение регрессии. Результаты регрессионного анализа для четвертого кластера представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Независимые предикторы формирования четвертого кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Независимые предикторы	Коэффициенты регрессии	σ	p
Курение	1,962	0,526	0,000
Респираторные инфекции	0,899	0,378	0,018
Тревожность	0,899	0,369	0,015
Constant	-2,743	0,550	0,000

Общая регрессионная модель объясняла около 25% дисперсии. Точность исполнения прогноза составляла 70,7%. Для пациентов кластера 4 с наличием всех независимых предикторов $u = 1,962 \times \text{курение} + 0,899 \times \text{респираторные инфекции} + 0,899 \times \text{тревожность} - 2,743 = 1,017$. Согласно уравнению логистической регрессии риск попадания в кластер 4 при такой функции логистического распределения составляет 73%. Для некурящих пациентов с частыми инфекциями и высоким уровнем тревожности ($u = -0,94$) риск не превышает 28%. ROC-кривая для модели четвертого кластера и ROC-кривые, отражающие вклад отдельных переменных в прогноз формирования кластера отражены на рисунке 25.

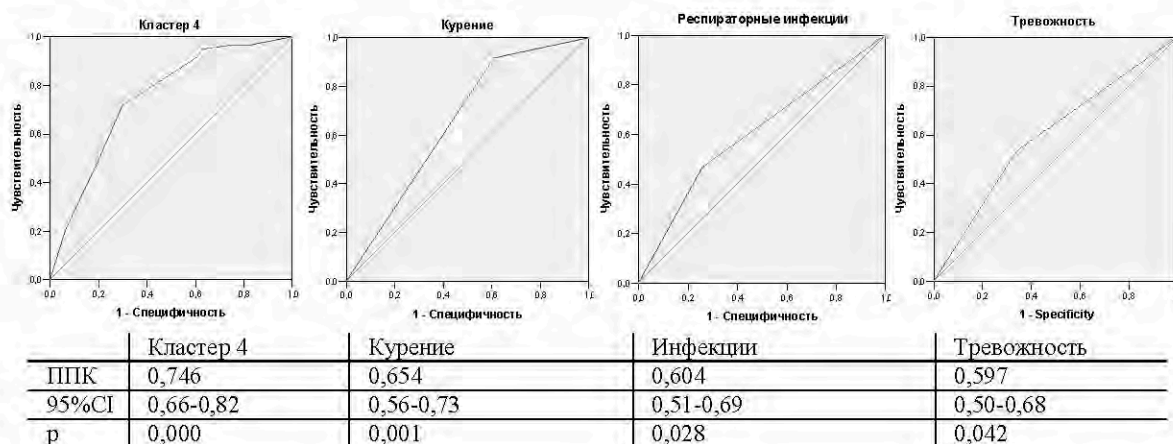


Рисунок 25 - Результаты регрессионного анализа для переменных четвертого кластера, выделенного при анализе проявлений бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

Прогностическая точность общей модели для кластера 4 оценивается как хорошая (ППК=0,74). При оценке вклада отдельных переменных было выявлено, что основную роль для формирования данного кластера играет курение, т.к. регрессионная модель, построенная на этой переменной, объясняла большую часть вариабельности общей модели.

4.4. Клинико-патогенетическая характеристика вариантов бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани [69]

На основании результатов клинического обследования и выяснения роли факторов риска в формировании отдельных проявлений бронхолегочного синдрома, сгруппированных в кластеры, у пациентов с ДСТ, были выделены четыре варианта бронхолегочного синдрома: бронхитический, буллезный, торакодифрагмальный и гипервентиляционный (таблица 22).

Таблица 22 – Алгоритм диагностики клинических вариантов бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ

	Бр	Бул	ТД	ГВ
Клинические проявления:				
Малопродуктивный кашель, преимущественно в утренние часы	+++	+		
Одышка при нагрузке (шкала MRC, 6-МПП)	+++	+		
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 MMP9		+++		
Примечание - Здесь и далее: Бр - Бронхитический вариант, Бул – буллезный вариант, ТД – торакодифрагмальный 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.

В основе формирования бронхитического варианта лежит регулярное курение табака, которое было зафиксировано у 92% пациентов с продуктивным кашлем и обструктивными изменениями вентиляционной функции легких. Напомним, что в нашем исследовании принимали участие лица молодого возраста, у которых анамнез курения в среднем не превышал четырех пачка/лет. Небольшой стаж курения у наших пациентов определил и 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 свидетельствует о наличии ранних, по сути доклинических стадий хронического бронхита. Данное предположение подтверждается и результатами функциональных методов обследования.

Развитие хронического воспаления при регулярном курении закономерно и, на первый взгляд, не имеет специфической взаимосвязи с ДСТ. Однако выше при анализе факторов риска бронхолегочного синдрома, мы показали, что лица с ДСТ курят достоверно чаще, имеют более высокую степень никотиновой зависимости и особенности мотивации к курению, заключающиеся в необходимости поддержки при нервном напряжении. Учитывая, что повышенный уровень тревожности являлся независимым предиктором формирования бронхитического варианта, мы провели поиск взаимосвязи между особенностями психовегетативного статуса и особенностями курительного поведения у курильщиков с ДСТ (таблица 23).

Таблица 23 - Корреляции между статусом курения и психовегетативными симптомами у лиц молодого возраста с ДСТ

	Симптомы по Вейну		HADS-A		HADS-D		САН	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Индекс курения	-0,545	0,042	0,624	0,007	0,287	0,051	0,29	0,002
Никотиновая зависимость	-0,388	0,010	0,520	0,023	0,575	0,080	0,35	0,000
Мотивация к отказу о курения	0,582	0,005	0,244	0,066	0,783	0,003	-0,62	0,008
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом								

Результаты, полученные в результате корреляционного анализа, в некоторой степени парадоксальны: если уровни тревожности и депрессивных расстройств прямо коррелируют с интенсивностью курения и степенью никотиновой зависимости, то выраженность вегетативных симптомов имеет обратную зависимость, т.е. чем больше пациент курит, тем менее выражены у него симптомы вегетативной дисфункции и тем выше интегральный показатель САН. Мотивация к отказу от курения определяется самочувствием пациента: чем менее выражены симптомы вегетативной дисфункции, тем меньше у курильщика желания отказаться от курения. По всей вероятности уменьшение выраженности симптомов вегетативной дисфункции, связанной с высоким уровнем тревожности, приводит к субъективному ощущению улучшения самочувствия и закреплению привычки к табакокурению с формированием более высокой степени никотиновой зависимости.

Известно, что компоненты табачного дыма определяют особенности биохимических процессов, происходящих во внутренней среде легких, и поддерживают течение хронического воспалительного процесса даже при отсутствии выраженных клинических проявлений. Эндобронхит является закономерной реакцией организма на патогенное действие повреждающего фактора внешней среды. Отдельные характеристики воспаления при хроническом бронхите в зависимости от наличия ДСТ представлены в таблице 24.

При анализе клеточного состава индуцированной мокроты у курильщиков с ДСТ было отмечено статистически значимое увеличение доли нейтрофилов, свидетельствующее о развитии бактериального воспаления (36,9% vs 27,1%,

$p=0,042$). Это предположение было подтверждено результатами бактериологического исследования индуцированной мокроты.

Таблица 24 - 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	0,158
Клеточный состав мокроты:				
– Лимфоциты, %	8,4 (7,5-8,6)	9,5 (8,3-9,7)	837,0	0,076
– Макрофаги, %	52,3 (48,2-54,0)	58,2 (50,1-60,1)	762,5	0,122
– Эозинофилы, %	1,8 (1,6-2,0)	1,5 (1,1-1,8)	846,0	0,098
– Нейтрофилы, %	36,9 (29,7-40,1)	27,1 (23,6-29,4)	992,3	0,042
Рост <i>S. pneumoniae</i> , %	23,07	7,69	2,918	0,087
Рост <i>H. influenzae</i> , %	6,25	3,12	0,148	0,700
ПМН-эластаза, нг/мл	47,5 (43,9–68,7)	38,8 (30,1-50,4)	944,0	0,007
ИЛ-8, пг/мл	32,2 (26,8-44,2)	23,3 (9,2-25,6)	985,5	0,033
ОАС, ммоль/л	0,70 (0,52-0,72)	3,14 (1,92-4,55)	78,5	0,006
ООС, ммоль/л	0,61 (0,47-0,88)	0,42 (0,36-0,50)	113,5	0,023
Индекс оксидантной активности	0,87 (0,54-1,35)	0,14 (0,09-0,25)	126,0	0,005
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				

Диагностически значимые концентрации *S.pneumoniae* и *H.influenzae* в группе курящих студентов с ДСТ также выявлялись чаще, хотя различия и не достигали статистической значимости.

При изучении состояния антипротеазной и антиоксидантной защиты мы наблюдали тенденцию к однонаправленности изменений в системах «оксиданты-антиоксиданты», «протеазы–антипротеазы». В группе курящих студентов с ДСТ показатели полиморфноядерной нейтрофильной эластазы и ИЛ-8 достоверно превышали значения, полученные в группе курильщиков без ДСТ, подтверждая достаточную высокую активность нейтрофильного воспаления. Изменения оксидантного индекса также свидетельствовали о дисбалансе системы оксиданты-антиоксиданты за счет преобладания оксидантной активности при недостаточной антиоксидантной способности.

Хроническое воспаление ведет к изменению морфологической структуры (ремоделированию) бронхов и, соответственно, должны приводить к изменению

легочной функции даже на ранних стадиях хронического бронхита. Полученные нами данные, согласно которым у курильщиков с ДСТ часто выявлялись косвенные признаки т.н. «скрытой обструкции» в виде изменения формы кривой поток-объем в сочетании с изменением структуры легочных объемов по данным функциональных методов исследования и КТВР, полностью подтверждают это предположение. Вентиляционные нарушения в свою очередь приводят к изменению функции дыхательных мышц, изменению гемодинамики малого круга и, в результате, к снижению толерантности к нагрузкам, что и было продемонстрировано ранее.

Объективными критериями нарушения архитектоники воздухопроводящих путей и легочной ткани являлись данные КТВР, согласно которым у пациентов с бронхитическим вариантом выявлялись признаки перибронхиального и локального фиброза (16% и 10% наблюдений соответственно), воздушные ловушки (8%) и участки центриацинарной эмфиземы (4%). Примерно в 3% наблюдений при КТВР визуализировались субплевральные блебы.

Таким образом, выделенный нами бронхитический вариант бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ, с одной стороны является типичным проявлением ранних, по сути доклинических, стадий хронического бронхита у курильщиков молодого возраста с небольшим стажем курения. В то же время наличие ДСТ модифицирует данную ситуацию, приводя к более интенсивному курению с низкой мотивацией к отказу и более высокой степенью никотиновой зависимости за счет психовегетативных нарушений, свойственных пациентам с ДСТ. Течение хронического воспаления имеет более активный характер с выраженным дисбалансом в системах протеазы-антипротеазы и оксиданты-антиоксиданты, а также со склонностью к хронической колонизации дыхательных путей респираторными патогенами и частыми рецидивами респираторной инфекции. Обструктивный синдром формируется у курящих пациентов с ДСТ в более ранние сроки, носит более выраженный характер, часто сопровождается феноменом трахеобронхиальной дискинезии, склонностью к формированию динамической гиперинфляции и более выраженными морфологическими

изменениями в легких по данным КТВР.

Клинический пример 1. Пациент М., 22 лет, студент медицинской академии. Имеет признаки прогностически благоприятной ДСТ: плоскороночная деформация грудной клетки 1 степени, умеренный кифосколиоз, поперечное плоскостопие, гипермобильность суставов 4 балла по Бейтону, миопия средней степени. ИМТ 19,5. Во время медицинского осмотра жалоб не предъявляет. Курит 10 сигарет в день с 16 лет (индекс курения 3 пачка-лет). Статус курения: степень никотиновой зависимости - 4 балла (слабая), мотивация к курению - поддержка при нервном напряжении, мотивация к отказу от курения – 1 балл (отсутствует). При анкетировании по вопроснику ECSC отмечает кашель и откашливание мокроты по утрам более трех месяцев в году. Клинических признаков бронхиальной обструкции по опроснику ECRHS нет. Шкала MRC: 1 балл. Наймигенский опросник: менее 23 баллов. Оценка вегетативного тонуса: симпатикотония. Оценка психоэмоционального состояния: умеренная тревожность, снижение показателя САН до 4 баллов. Спирометрия: визуально прогиб нисходящего колена кривой поток-объем с соответствующим снижением МОС25, МОС50, МОС75 ниже 80% от должных значений при ОФВ1>80% от должного и ОФВ1/ФЖЕЛ>0,7. Изменения остаточных объемов нет. Сила дыхательных мышц снижена незначительно. МСКТ ОГК: перибронхиальный фиброз, единичные воздушные ловушки в нижних отделах обоих легких, максимальный градиент плотностей – верхние доли легких. Исследование индуцированной мокроты: нейтрофильный цитоз, интерлейкин 8 - 40 пг/мл, полиморфноядерная нейтрофильная эластаза - 56 нг/мл, рост *S. pneumoniae* 10⁴ КОЕ. Молекулярно генетическое исследование: носительства мутантных аллелей генов системы PI, а также генов MMP1, MMP9, MMP12 и TIMP1 не выявлено.

Буллезный вариант. Буллезный вариант составил более 25% всех случаев бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ и был диагностирован почти исключительно у представителей мужского пола (97%). Клинические проявления буллезного варианта в целом напоминали клинику бронхитического варианта: пациентов также беспокоил кашель и снижение толерантности к нагрузкам, в ряде

случаев отмечались ранние признаки обструктивного синдрома, однако частота встречаемости отдельных симптомов и их выраженность при буллезном варианте была существенно меньше.

Большинство пациентов были курильщиками (59,5%), однако курение не являлось независимым предиктором для формирования данного варианта. При анализе особенностей нейтрофильного воспаления, в том числе оксидантной и протеолитической активности, мы не получили статистически значимых различий с группой курящих пациентов без ДСТ.

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 и только 2% в группу пациентов с бронхитическим вариантом. 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. Отметим, что по данным КТВР апикальные буллы часто сочетались с наличием плевроапикальных спаек, в том числе в виде плотных фиброзных наложений по типу апикального фиброза, морфологическая структура и предполагаемый генез которых будут подробно рассмотрены в главе, посвященной спонтанному пневмотораксу.

При анализе данных сложилось впечатление, что один и тот же морфологический субстрат – субплевральные апикально расположенные буллы или блебы – у пациентов с бронхитическим и буллезным вариантами имели

различные этиопатогенетические факторы. Наше предположение согласовывалось с результатами регрессионного анализа, согласно которым буллезный вариант бронхолегочного синдрома имел только два значимых предиктора: мужской пол и носительство мутантных аллелей генов ММП1 и ММП9. Так же как и для буллезных изменений большинство случаев гетерозиготного и все случаи гомозиготного носительства патологических аллелей были отмечены в группе с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома. Результаты нашего исследования, как единственного на данный момент в области генетики буллезных изменений у лиц с ДСТ, не дают возможности однозначно утверждать, что носительство мутантных аллелей является причиной избыточной активности металлопротеиназ (интерстициальной коллагеназы и желатиназы В) и непосредственной причиной образования булл. В то же время с известной долей условности можно говорить о наличии значимой ассоциации между носительством мутантных аллелей и фактом образования субплевральных воздушных образований. Остаются не вполне ясными и причины гендерных различий, на данном этапе мы можем только выдвигать гипотезы о механизмах, приводящих к реализации генетических факторов именно у мужчин.

Клинический пример 2. Пациент К., 21 год, студент медицинской академии. Имеет признаки прогностически неблагоприятной ДСТ: гиперрастяжимая кожа, воронкообразная деформация грудной клетки 2 степени, выраженный кифосколиоз, поперечное плоскостопие, гипермобильность суставов 5 баллов по Бейтону, гипотония и гипотрофия скелетных мышц, миопический астигматизм средней степени, пролапс митрального клапана с регургитацией 1 степени, нефроптоз. ИМТ 19. Во время медицинского осмотра жалобы на быструю утомляемость, одышку при умеренных физических нагрузках. Курит 8-10 сигарет в день с 15 лет (индекс курения 3 пачка-лет). Статус курения: степень никотиновой зависимости - 2 балла (слабая), мотивация к курению - поддержка при нервном напряжении, мотивация к отказу от курения - 1 балл (отсутствует). При анкетировании по вопроснику ECSC отмечает кашель и откашливание мокроты по утрам менее трех месяцев в году. Клинических признаков

бронхиальной обструкции по опроснику ECRHS нет. Шкала MRC: 3 балла. Наймигенский опросник: менее 23 баллов. Оценка вегетативного тонуса: симпатикотония. Оценка психоэмоционального состояния: умеренная тревожность. Спирометрия: без изменений. Сила дыхательных мышц снижена умеренно. МСКТ ОГК: в апикальных отделах с обеих сторон множественные субплевральные блебы диаметром до 10 мм, справа субплеврально булла диаметром 25 мм. Максимальный градиент плотностей – нижние отделы легких. Исследование индуцированной мокроты: без особенностей. Молекулярно-генетическое исследование: гомозиготное носительство аллеля GG гена ММП1, гетерозиготное С/Т гена ММП9.

Торакодифрагмальный вариант. Пациенты с торакодифрагмальным 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. Патогенез изменений со стороны кардиореспираторной системы при сколиотической болезни и деформациях грудной клетки хорошо изучен и неоднократно описан в литературе. Изменения функции внешнего дыхания у пациентов с ДСТ были типичными и заключались в снижении ЖЕЛ и увеличении остаточных объемов. Изменения показателей редко носили выраженный характер, что связано с отсутствием в выборке пациентов с тяжелыми формами сколиоза и деформаций грудной клетки. Этим же объясняется тот факт, что при изучении функции внешнего дыхания у всей выборки пациентов с ДСТ (без выделения отдельных групп), средние значения показателей свидетельствовали о преобладании обструктивных вентиляционных нарушений и гиперинфляции. Аналогичные закономерности были выявлены при изучении показателей ЭхоКГ. 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 торакодифрагмального синдрома являлись также гипотония и гипотрофия мышц, что закономерно связано с усугублением торакодифрагмальных изменений при слабости мышечного каркаса. Более того, одним из проявлений данного варианта бронхолегочного синдрома являлось снижение силы дыхательных мышц, что может рассматриваться и как этиологический фактор формирования синдрома и как осложнение уже имеющихся торакодифрагмальных изменений.

Клинический пример 3. Пациент Р., 23 года, студент медицинской академии. Имеет признаки прогностически неблагоприятной ДСТ: асимметрия грудной клетки за счет килевидной деформации грудной клетки, левостороннего сколиоза 2 степени и кифоза грудного отдела позвоночника 2 степени. Гиперлордоз шейного и поясничного отделов позвоночника, с вторичным межпозвонковым остеохондрозом и нестабильностью С3-С4, С4-С5, L5-S1, гипотония и гипотрофия мышц, поперечное плоскостопие, гипермобильность суставов 7 баллов по Бейтону, миопия средней степени. ИМТ 18,5. Во время медицинского осмотра жалобы на боли в шейном отделе позвоночника при длительном статическом напряжении, одышку при умеренной физической нагрузке. Пациент не курит. При анкетировании по вопроснику ECSC и ECRHS положительных ответов не получено. Шкала MRC: 2 балла. Наймигенский опросник: менее 23 баллов. Оценка вегетативного тонуса: симпатикотония. Оценка психоэмоционального состояния: в пределах нормы. Спирометрия: снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ до 65% и 63% от должных значений соответственно при $ОФВ1 > 80\%$ от должного и $ОФВ1/ФЖЕЛ > 0,7$. Бодиплетизмография: признаки легочной гиперинфляции. Сила дыхательных мышц умеренно снижена. МСКТ ОГК: признаки торакодифрагмального синдрома, перибронхиальный фиброз, локальный фиброз, максимальный градиент плотностей – нижние отделы легких.

Исследование индуцированной мокроты: без особенностей. Молекулярно-генетическое исследование: носительства мутантных аллелей генов системы PI, а также генов MMP1, MMP9, MMP12 и TIMP1 не выявлено.

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. Основными жалобами пациенток являлись ощущение дыхательного дискомфорта без связи с физической нагрузкой, которое описывалось как «неполноценность вдоха», «нехватка воздуха», «пустое дыхание», «приступы навязчивых вдохов или зевоты». В большинстве случаев приступообразное ощущение нехватки воздуха провоцировало произвольную компенсаторную гипервентиляцию, не приносящую облегчения. Основой для диагностики гипервентиляционного варианта являлись данные Наймигенского опросника. Все пациенты с гипервентиляционным вариантом ответили утвердительно на вопросы о наличии симптомов первичной психогенной одышки, более половины отметили, что приступы сопровождаются чувством страха, болью или стягиванием в груди, чувством напряжения, характерными для соматоформных расстройств. В то же время симптомы респираторного алкалоза (головокружение, потемнение зрения, тремор, судороги, парестезии) встречались лишь в единичных случаях на высоте приступа. С формальных позиций отсутствие выраженной гипокапнии и алкалоза, которое было подтверждено и данными капнографии, ставили под сомнение правомочность использования термина «гипервентиляционный синдром» по отношению к таким пациентам. Однако, учитывая неоднозначность терминологических подходов в отношении данного состояния в целом, а также необходимость обеспечения преемственности при внедрении полученных нами результатов в практику врача первичного звена, мы предпочли термин «гипервентиляционный вариант бронхолегочного синдрома» таким терминам как «дисфункциональное дыхание» или «психогенная одышка».

Проявления гипервентиляции тесно взаимосвязаны с особенностями психовегетативных соотношений у пациентов с ДСТ (рисунок 26). В Международной классификации болезней (МКБ-10) функциональные расстройства дыхания относят к соматоформным дисфункциям вегетативной нервной системы. Кроме того симптом психогенной одышки часто сопровождает панические расстройства и генерализованные тревожные расстройства и рассматривается в этом случае как осложнение основного психического заболевания. В то же время психогенная одышка закономерно вызывает вторичные эмоциональные симптомы – тревогу, панику, страх, вновь провоцируя произвольную компенсаторную гипервентиляцию, создавая риск развития гипоксии и респираторного алкалоза и тем самым замыкая и усугубляя порочный круг функциональных респираторных расстройств.



Рисунок 26 - Порочные круги при гипервентиляционном варианте бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ

Следует отметить, что 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 и «уходу в болезнь», частые и, как правило, безуспешные с точки зрения пациента обращения к врачам различных специальностей.

Клинический пример 4. Пациентка Л., 20 лет, студентка медицинской академии. Имеет признаки прогностически благоприятной ДСТ: воронкообразная деформация грудной клетки 1 степени, долихостеномелия, гипермобильность суставов 2 балла по Бейтону, гипотрофия мышц, пролапс митрального клапана без значимой регургитации. ИМТ 21. Во время медицинского осмотра жалоб не предъявляет. Не курит. При анкетировании по вопроснику ECSC и ECRHS жалоб нет. Шкала MRC: 0 баллов. Наймигенский опросник: более 23 баллов. По результатам анкетирования приглашена на повторную консультацию. Уточненные данные анамнеза: эпизоды дыхательного дискомфорта с ощущением потери автоматизма дыхания, сердцебиением, страхом смерти, симптомом «форточки», головокружением. Жалобы впервые появились три года назад на фоне стресса (сдача выпускных экзаменов), в настоящее время возникают 1-2 раза в месяц без видимых причин. Отмечает плохую переносимость душных помещений, боится ездить в общественном транспорте, т.к. «может стать плохо». Неоднократно вызовы скорой помощи, попытки небулайзерной терапии безуспешны, введение транквилизаторов купирует симптомы через 15-20 минут. После консультации пульмонолога и аллерголога диагноз бронхиальной астмы отвергнут. Наблюдается у терапевта с диагнозом «вегетативная дисфункция», эпизодически принимает ноотропные и анксиолитические препараты. Оценка вегетативного тонуса: выраженная симпатикотония. Оценка психоэмоционального состояния: высокий уровень тревожности, субклиническая депрессия, снижение показателя САН до 2 баллов. Спирометрия: норма. Изменения остаточных объемов нет. Сила дыхательных мышц не снижена. МСКТ ОГК: без патологии. Исследование индуцированной мокроты: без патологии. Молекулярно генетическое исследование: носительства мутантных аллелей генов системы PI, а также генов MMP1, MMP9, MMP12 и TIMP1 не выявлено.

Резюме

С помощью методов математического моделирования выделены четыре клинических варианта бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ, отличающиеся клинико-функциональными проявлениями и имеющие свои независимые предикторы. Наиболее распространенным среди лиц с ДСТ является бронхитический вариант, непосредственно связанный с курением табака и проявляющийся симптомами бронхита курильщика, в том числе ранними признаками обструктивных нарушений. Роль ДСТ в формировании бронхитического варианта заключается в создании неблагоприятного психоэмоционального фона, который приводит к закреплению привычки к курению и снижает мотивацию к отказу от курения. В то же время у пациентов с ДСТ имеются особенности течения хронического воспаления, заключающиеся в более выраженном и более раннем формировании дисбаланса в системе протеазы-антипротеазы и оксиданты-антиоксиданты. Буллезный вариант бронхолегочного синдрома также часто развивается у курильщиков, однако в данном случае основным клиническим проявлением являются апикальные субплевральные буллы или блебы, генетическим субстратом которых, по всей вероятности, является носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 и ММП9. Торакодифрагмальный вариант является типичным вариантом развития рестриктивных нарушений у пациентов с деформациями грудной клетки и позвоночника. Нарушение геометрии грудной клетки приводит не только к изменению функции внешнего дыхания и силы дыхательных мышц, но и к раннему развитию легочной гипертензии. Гипервентиляционный вариант тесно связан с вегетативной дисфункцией и повышенной тревожностью преимущественно у пациенток женского пола и проявляется симптомами психогенной одышки и соматоформных расстройств при относительно редком развитии истинной гипокемии и респираторного алкалоза.

Глава 5. Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление дисплазии соединительной ткани

5.1. Общая характеристика группы пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом [42, 51, 52, 114, 133]

Данный этап исследования проведен на базе двух клинических центров: отделения торакальной хирургии МУЗ ГКБ № 1 им. Кабанова А.Н., г. Омск и хирургической клиники Свердловского областного легочного центра, г. Екатеринбург. За период с 2006 по 2012 гг. в обоих центрах по единому алгоритму обследовано 642 пациента с первичным СП. Первичный СП верифицирован как диагноз исключения после тщательного анализа клинических и параклинических данных, в том числе результатов мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, видеоторакоскопии, а также морфологического исследования резецированных участков легких. Обследование пациентов начиналось в условиях стационара и продолжалось на амбулаторном этапе. Характеристика групп пациентов представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Клиническая характеристика пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (n=642)

	МУЗ ГКБ № 1, г. Омск (n=286)	Областной легочный центр, г. Екатеринбург (n=356)
Возраст, Ме (LQ-HQ)	23,0 (19,5-28,0)	24,0 (18,0-30,5)
Мужчины, n(%)	263 (92)	314 (88)
Женщины n(%)	23 (8)	42 (12)
ИМТ, кг/м ² , Ме (LQ-HQ)	18,3 (17,3-19,5)	18,7 (17,5-20,0)
Первый эпизод СП, n(%)	200 (69,9)	214 (60,1)
Рецидив СП, n(%)	86 (30,1)	142 (39,9)
Правосторонний СП, n(%)	189 (66)	251 (70,5)
Левосторонний СП, n(%)	92 (32)	99 (28)
Двусторонний СП, n(%)	5 (1,7)	6 (1,5)
Буллы/блебы по данным МСКТ ОГК, n(%)	269 (94,0)	314 (88,2)
Количество курильщиков, n(%)	196 (68,5)	304 (85,4)
Индекс курения, пачек-лет, Ме(LQ-HQ)	3,0 (2,0-4,5)	3,5 (1,5-5,0)

Как следует из данных таблицы 25, в обеих клиниках среди пациентов с первичным СП преобладали мужчины до 35 лет. Регулярными курильщиками

(более 1 сигареты в неделю) являлись 68% пациентов, однако индекс курения в силу относительно молодого возраста пациентов был небольшим (3-4 пачек-лет). Рецидивирующий СП наблюдался у 35% пациентов, правосторонняя локализация встречалась несколько чаще, чем левосторонняя. Каких-либо статистически значимых различий между группами пациентов выявлено не было.

При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы на боль в груди, одышку и кашель различной степени выраженности. Диагноз спонтанного пневмоторакса подтверждался результатами объективного обследования, в том числе обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Неотложные хирургические мероприятия включали пункцию и/или дренирование плевральной полости. Радикальные методы лечения с индукцией плевродеза проводились при первом эпизоде СП в 22% случаев, при рецидивирующем течении СП в 97% случаев. Выбор метода радикального лечения определялся индивидуально для каждого пациента.

5.2. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом [51, 133]

Помимо традиционного клинического и лабораторно-инструментального исследования у всех пациентов проводился целенаправленный поиск внешних и висцеральных признаков ДСТ согласно общепринятому алгоритму. Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ в группе пациентов с первичным СП сопоставлялась с данными скринингового обследования 300 добровольцев без буллезной эмфиземы и эпизодов СП, сопоставимых по полу и возрасту.

Частота встречаемости основных признаков ДСТ среди пациентов с первичным СП приведена в таблице 26. Как видно из таблицы, у пациентов с первичным СП доминировали признаки, связанные с нарушениями формообразования костного скелета, которые характеризовались как костно-суставной синдром. Почти 70% пациентов имели астенический тип конституции, 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. Несмотря на то, что результаты обследования были достаточно однозначны, представлялось целесообразным провести сравнительный анализ частоты встречаемости признаков ДСТ у пациентов с первичным СП в сравнении с выборкой сопоставимых по полу и возрасту лиц, у которых не было эпизодов СП и признаков буллезной эмфиземы по данным рентгенографии.

Таблица 26 - Частота встречаемости признаков ДСТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в группе сопоставимых по полу и возрасту лиц без эпизодов СП и буллезной эмфиземы (n=942)

Признак	Пациенты с ПСП (n=642)		Группа сравнения (n=300)		OR (95% CL)	χ^2 df=1	p
	n	% (95% CL)	n	% (95% CL)			
Астенический тип конституции	462	71,9 (68,3-75,4)	98	32,7 (27,4-38,3)	5,29 (3,9-7,2)	129,3	0,0005
Деформации грудной клетки	225	35 (31,4-38,9)	36	12,0 (8,5-16,2)	3,2 (2,6-5,9)	53,0	0,0005
Деформации позвоночника	417	64,9 (61,1-68,7)	52	17,3 (13,2-22,1)	8,8 (6,2-12,6)	183,5	0,0005
Гипермобильность суставов	144	22,4 (19,2-25,9)	9	3,0 (1,4-5,6)	9,3 (4,5-19,9)	55,3	0,0005
Долихостеномелия	49	7,7 (4,9-11,4)	7	2,3 (0,9-4,7)	3,4 (1,5-8,4)	9,3	0,0031
Арахнодактилия	45	6,7 (4,9-8,9)	3	1,0 (0,2-2,9)	6,2 (1,7-27,1)	9,4	0,0031
Плоскостопие	141	22,0 (17,4-27,3)	28	9,3 (6,3-13,2)	2,7 (1,7-4,3)	21,3	0,0005
Патология кожи	105	16,9 (14,1-20,1)	11	3,7 (1,8-6,4)	5,1 (2,6-10,3)	29,3	0,0005
Гипотония, гипотрофия мышц	193	30,0 (26,4-33,8)	15	5,0 (2,83-8,11)	8,2 (4,4-15,2)	62,7	0,0005
Патология органа зрения	162	25,2 (21,9-28,8)	32	10,7 (7,41-14,7)	2,8 (1,8-4,3)	25,6	0,0005
Варикозное расширение вен	96	14,9 (12,3-17,9)	7	2,3 (0,9-4,7)	7,4 (3,2-17,5)	32,1	0,0005
Пролапсы клапанов сердца	313	48,7 (44,8-52,7)	23	7,7 (4,9-11,3)	11,5 (7,1-18,5)	148,6	0,0005
Нефроптоз, висцероптоз	51	7,9 (5,9-10,3)	5	1,7 (0,5-3,8)	5,1 (1,9-14,6)	13,3	0,0009
Малые аномалии развития >5	372	54,0 (51,7-61,8)	68	22,7 (18,0-27,8)	4,7 (3,4-6,5)	100,8	0,0005

Статистический анализ убедительно продемонстрировал, что все анализируемые нами признаки ДСТ достоверно чаще встречались у пациентов с первичным СП. Максимальные значения показателя отношения шансов были

отмечены при наличии у пациента астенического типа конституции, деформациях позвоночника и грудной клетки и дефиците мышечной массы. Высокие значения показателя отношения шансов по всем анализируемым признакам ДСТ свидетельствуют о связи между патологией соединительной ткани и возникновением первичного СП.

Проведенный нами анализ имел определенные ограничения, т.к. полиорганный и полисистемный характер ДСТ требует комплексной оценки фенотипических и висцеральных критериев с определением их прогностической значимости в каждом конкретном случае.

Распределение пациентов с первичным СП в зависимости от выраженности (прогностической значимости) ДСТ представлено на рисунке 27.

Частота встречаемости ДСТ в группе пациентов без первичного СП составила 20%, что было ожидаемо и соответствует данным литературы. В то же время 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.



Рисунок 27 - Прогностическая значимость фенотипических признаков ДСТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в группе сравнения

Обращало на себя внимание, что у пациентов с первичным СП 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.

Данные о возрасте, в котором у пациентов впервые был зарегистрирован эпизод СП, представлены на рисунке 28.

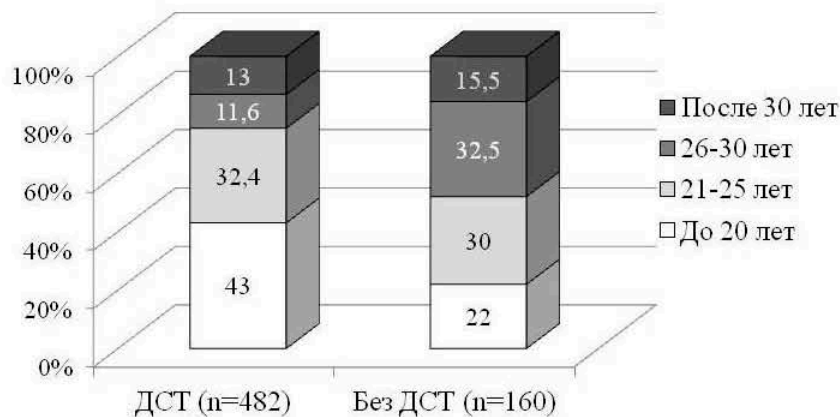


Рисунок 28 - Возраст возникновения первого эпизода спонтанного пневмоторакса у пациентов с ДСТ и в группе сравнения

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.

5.3. Молекулярно-генетические исследования у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом [132]

С целью выявления аллелей и генотипов, ассоциированных с риском развития буллезной эмфиземы и первичного спонтанного пневмоторакса у пациентов с дисплазией соединительной ткани, нами проанализированы частота полиморфизмов генов AAT: PIZ (Glu342Lys) и PIS (Glu264Val), а также генов ММП1 (1607insG), ММП9 (C-1562T), ММП12 (A-82G), TIMP1 (C536T). Исследованию подверглись образцы ДНК 148 пациентов с первичным СП (132 мужчины и 16 женщин) в возрасте 18-30 лет. Контрольную группу составили образцы ДНК 152 здоровых индивидов без признаков ДСТ, не состоящих в

родстве, сопоставимых с пациентами основной группы по полу, возрасту и этнической принадлежности. В алгоритм обследования пациентов входило также количественное определение ААТ в сыворотке крови. При определении концентрации ААТ в сыворотке крови у 184 пациентов с первичным СП нами не было получено данных, свидетельствующих о снижении концентрации ААТ в системном кровотоке (рисунок 29). Различия между группами не имели статистической значимости ($U=122,0$, $p=0,43$).

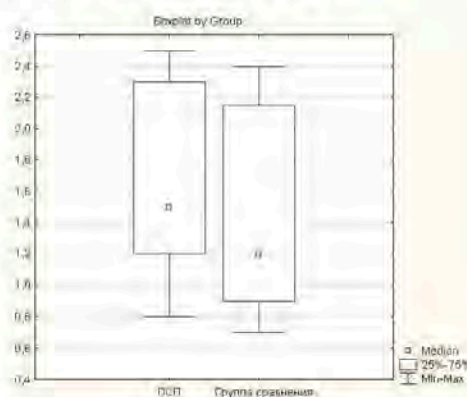


Рисунок 29 - Содержание альфа1-антитрипсина в сыворотке крови у пациентов с первичным спонтанным пневотораксом и в группе сравнения

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена PIZ (Glu342Lys) и гена PIS (Glu264Val) представлены в таблице 27.

Таблица 27 - 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)

Продолжение таблицы 27

Генотипы и аллели	Пациенты с ПСП (n=148)		Контрольная группа (n=152)		χ^2 df=1	p	OR (95% CI)
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)

Результаты анализа полиморфных локусов генов матричных металлопротеиназ и их ингибитора приведены в таблице 28.

Таблица 28 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов ММП1 (1607insG), ММП9 (C-1562T), ММП12 (A-82G), TIMP1 (C536T) у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в контрольной группе (n=300)

[illegible]

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изучаемых генов в группе пациентов с первичным СП позволил выявить ряд ассоциаций.

Для гена ММП1 (-1607insG) установлено статистически значимое уменьшение частоты нормального гомозиготного генотипа G/G (12,2% против 33,6% в контрольной группе, $\chi^2=18,185$, $p=0,0005$), что ассоциировалось с более низким риском развития первичного СП (OR=0,27, 95% CI: 0,14-0,51). Частота гетерозиготного генотипа G/GG не имела значимых различий между группами, в то время как частота мутантного гомозиготного генотипа GG/GG была значительно выше в группе пациентов с первичным СП (45,2% против 26,9% в контрольной группе, $\chi^2=10,116$, $p=0,0023$). Носительство аллеля GG достоверно чаще наблюдалось у пациентов с первичным СП (66,7% против 46,7% в контрольной группе, $\chi^2=23,227$, $p=0,0005$) и ассоциировалось с двукратным увеличением риска возникновения заболевания (OR=2,27, 95% CI: 1,61-3,20).

Различия в частоте аллельных вариантов полиморфного локуса C-1562T гена ММП9 были установлены как для гомозиготного, так и для гетерозиготного генотипов. У пациентов с первичным СП достоверно реже, чем в контрольной группе, встречался нормальный генотип C/C (57,4% и 80,2% соответственно, $\chi^2=17,221$, $p=0,0006$), гетерозиготный генотип C/T являлся доминирующим и встречался при первичном СП в два раза чаще (34,5% против 17,8% в контрольной группе, $\chi^2=10,014$, $p=0,0024$), а мутантный гомозиготный генотип T/T, хотя и был наиболее редким аллельным вариантом в обеих группах, у пациентов с первичным СП встречался в четыре раза чаще, чем в контрольной группе (8,1% и 2,0% соответственно, $\chi^2=4,719$, $p=0,03$). Предрасположенность к первичному СП ассоциировалась с носительством гетерозиготного генотипа C/T (OR=2,43, 95%CI: 1,37-4,31), гомозиготного генотипа T/T (OR=4,38, 95%CI: 1,12-20,00) и аллеля T (OR=2,78, 95%CI: 1,74-4,46).

Для полиморфного локуса A-82G гена ММП12 не было выявлено статистически значимых различий между группами. Нормальный гомозиготный генотип A/A являлся доминирующим как у пациентов с первичным СП, так и в

контрольной группе. Мутантный гомозиготный генотип G/G встречался не более, чем в 7% случаев в каждой группе.

При анализе аллельных вариантов гена TIMP1 (C536T) в обеих сравниваемых группах в большинстве случаев диагностировался нормальный гомозиготный генотип C/C, частота гетерозиготного генотипа не превышала 5-6%, мутантные гомозиготы не были определены ни в одном случае. Частоты изучаемых аллелей и генотипов у пациентов с первичным СП не имели статистически значимых различий по сравнению со здоровыми индивидами.

Для генотипов и аллелей генов матриксных металлопротеиназ, имеющих значимые ассоциации с развитием первичного СП, был проведен анализ их частоты в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ у пациентов с первичным СП (рисунок 30). У пациентов с ДСТ было отмечено статистически значимое увеличение частоты генотипа GG/GG гена MMP1 (54,2% против 23,7% у пациентов без ДСТ, $\chi^2=10,85$, $p=0,0018$, OR=3,68, 95%CI: 1,5-8,7) и аллеля GG (74,3% против 48,9%, $\chi^2=17,0$, $p=0,0006$, OR=3,01, 95%CI: 1,7-5,2). Носительство аллеля G у пациентов с ДСТ встречалось в два раза реже, чем без ДСТ и ассоциировалось с низким риском развития СП (OR=0,33, CI: 0,19-0,57).

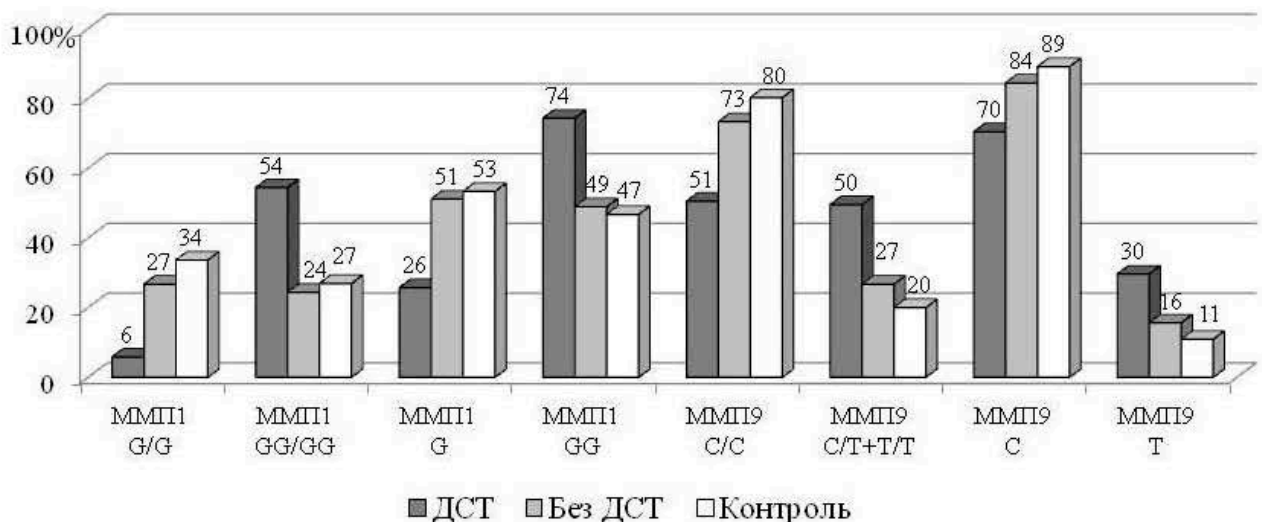


Рисунок 30 - Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом в зависимости от наличия ДСТ и в контрольной группе

Нормальный гомозиготный генотип С/С гена ММП9 был диагностирован у 73,3% пациентов без ДСТ и только у 50,5% пациентов с ДСТ ($\chi^2=5,78$, $p=0,016$). В связи с тем, что мутантные гомозиготы Т/Т встречались в обеих группах в единичных случаях, для анализа они были объединены с гетерозиготами С/Т. Частота аллеля Т составила 29,6% у пациентов с ДСТ и 15,6% в группе без ДСТ ($\chi^2=14,9$, $p=0,0007$) и ассоциировалась с риском развития первичного СП (OR=3,01, 95%CI: 1,7-5,2). Статистически значимых различий между частотой аллельных вариантов у пациентов с первичным СП, не имеющих признаков ДСТ, и популяционной выборкой не было получено ни для одного полиморфного локуса изучаемых генов.

5.4. Рецидивирующее течение первичного спонтанного пневмоторакса у пациентов с дисплазией соединительной ткани [52, 101, 114]

На момент включения в исследование из 642 случаев первичного СП рецидивирующее течение было зарегистрировано у 228 пациентов (35,5%), из них мужчин 193 (84,7%), женщин 35 (15,3%). Напомним, что изначально в исследование было включено всего 65 женщин (10,1%), таким образом, доля женщин с рецидивами СП была больше, чем в общей выборке (15,3% vs 10,1%, $\chi^2=4,01$, $p=0,04$). Из 228 пациентов с рецидивами СП признаки ДСТ имели 207 пациентов (90,8%). Доля пациентов с ДСТ также была значительно больше, чем при анализе без учета возможности рецидивирования (90,8% vs 75%, $\chi^2=24,4$, $p=0,0005$). Характеристика течения спонтанного пневмоторакса представлена в таблице 29.

У пациентов с ДСТ примерно с одинаковой частотой диагностировались первый эпизод СП (57%) и рецидивирующее течение (43%), в то время как пациенты без ДСТ чаще поступали в стационар с первым эпизодом СП (86,8%, $p<0,01$).

Таблица 29 - Характеристика течения спонтанного пневмоторакса в зависимости от наличия ДСТ (n=642)

	ДСТ (n=482)		Без ДСТ (n=160)		p (φ)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Первый эпизод СП	275	57,0 (52,5-61,5)	139	86,8 (80,6-91,6)	<0,01
Рецидив СП на той же стороне:	153	31,7 (27,6-36,1)	20	11,2 (6,8-17,2)	<0,05
▪ Первый рецидив	97	20,1 (16,6-23,9)	18	10,0 (5,8-15,7)	<0,01
▪ Второй рецидив	34	7,0 (4,9-9,7)	2	1,2 (0,1-4,4)	<0,01
▪ Третий рецидив	19	3,9 (2,3-6,0)	0	0	
▪ Четвертый рецидив	3	0,6 (0,1-1,8)	0	0	
Рецидив СП на противоположной стороне:	54	11,2 (8,5-14,3)	1	0,6 (0,02-3,4)	<0,05
▪ Первый рецидив	41	8,5 (6,1-11,3)	1	0,6 (0,02-3,4)	<0,05
▪ Второй рецидив	13	2,7 (1,4-4,5)	0	0	
В том числе двусторонние:	11	2,2 (1,1-4,0)	0	0	

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. Еще более значительная разница была получена в отношении повторных эпизодов СП на стороне, противоположной стороне первого эпизода. В группе с ДСТ было зафиксировано 54 случая (11,2%) рецидивов на противоположной стороне, в том числе 11 случаев двусторонних СП, а в группе без ДСТ только 3 случая (1,8%, $p<0,05$) рецидивов СП на противоположной стороне и ни одного случая двусторонней локализации.

Для определения независимых предикторов рецидивирующего течения СП проанализированы данные пациентов, которые после первого эпизода СП находились под наблюдением не менее одного года. В данную часть исследования были включены сведения о течении СП у 110 пациентов, из них 86 пациентов имели единственный эпизод СП, а у 24 пациентов были зарегистрированы рецидивы СП. Общее число эпизодов СП составило 151, из них первых эпизодов 110, рецидивов 41. Пациенты с ДСТ, участвовавшие в специализированных реабилитационных программах, в данный анализ не включались.

При корреляционном анализе были отобраны и приведены в бинарный вид следующие переменные: наличие ДСТ, пол, возраст возникновения первого

эпизода СП до 20 лет, факт курения, индекс массы тела менее 18,5, носительство аллеля GG гена ММП1, носительство аллеля Т гена ММП9.

По результатам регрессионного анализа независимыми предикторами рецидивирующего течения СП явились наличие ДСТ, возраст первого эпизода СП, курение и носительство мутантного аллеля GG гена ММП1 (таблица 30).

Таблица 30 - Независимые предикторы рецидивирующего течения первичного спонтанного пневмоторакса, отобранные по результатам корреляционного анализа

Независимые предикторы	Коэффициенты регрессии	σ	p
ДСТ	5,445	1,049	0,001
GG ММП1	4,294	0,960	0,001
Курение	2,286	1,032	0,001
Возраст первого эпизода СП до 20 лет	1,177	0,912	0,007
Constant	-7,231	1,530	0,000

В целом регрессионная модель объясняла 77% дисперсии. Точность исполнения прогноза составляла 89,4%.

ROC-кривые для модели рецидивирующего течения СП приведены на рисунке 31. Качество общей модели оценивается как отличное (ППК=0,958).



Рисунок 31 - ROC-кривые для модели рецидивирующего течения первичного спонтанного пневмоторакса

Вероятность рецидивирующего течения вычислялась как $1 - \text{LOGIT}(u)$, где $\text{LOGIT}(u)$ – функция логистического распределения: $\exp(u)/(\exp(u)+1)$. Соответственно для рецидивирующего течения $u = -7,231 + 5,445 \times \text{ДСТ} + 4,294 \times$

$GG \text{ ММП1} + 2,286 \times \text{курение} + 1,177 \times \text{возраст первого эпизода до 20 лет} = 5,27$. Согласно уравнению логистической регрессии, если пациент имеет все четыре независимых предиктора (имеет признаки ДСТ, курит, первый эпизод СП возник до 20 лет и при молекулярно-генетическом исследовании выявлено носительство мутантного аллеля GG гена ММП1) риск возникновения рецидива составляет 99% ($u=5,9$). Значения четырех предикторов, необходимые для определения риска рецидива, могут комбинироваться 16 способами, поэтому для удобства расчета нами был разработан калькулятор на базе программы Excel 2007 (рисунок 32).

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ПЕРВИЧНОГО СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА				
Поставьте "1" при наличии признака; "0" - при отсутствии признака				
Наличие ДСТ	Возраст до 20 лет	Курение	GG ММП1	
1	0	0	0	5,445
				0
				0
				0
Риск рецидива СП составляет (%)				14,4
				-7,231
				-1,786
				14,35638

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА ПЕРВИЧНОГО СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА				
Поставьте "1" при наличии признака; "0" - при отсутствии признака				
Наличие ДСТ	Возраст до 20 лет	Курение	GG ММП1	
0	1	1	0	0
				1,177
				2,286
				0
				0
Риск рецидива СП составляет (%)				2,3
				-7,231
				-3,768
				2,257673

Рисунок 32 - Скриншот калькулятора для расчета риска рецидива первичного спонтанного пневмоторакса после первого эпизода

Вероятность развития рецидива СП в значительной степени зависит от вида хирургического пособия, оказанного при предыдущих эпизодах. Несмотря на то, что при включении в исследование наличие признаков ДСТ не влияло на тактику ведения пациентов, представлялось целесообразным оценить вероятность возникновения рецидивов при сопоставимых методах хирургического лечения. Все варианты хирургического пособия были разделены на консервативные методы, не предполагающие индукцию плевродеза, и радикальные методы, при которых в результате проведения плевродеза происходит полная либо частичная облитерация плевральной полости. Каждый эпизод рецидива рассматривался как отдельный случай, поскольку индукция плевродеза могла проводиться при любом предшествующем эпизоде и не исключала вероятности возникновения рецидива на противоположной стороне (таблица 31).

Таблица 31 - 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)	

По результатам регрессионного анализа независимыми предикторами рецидивирующего течения СП явились наличие ДСТ, возраст первого эпизода СП, курение и носительство мутантного аллеля GG гена ММП1. Как и следовало ожидать, индукция плевродеза практически предотвращала вероятность возникновения рецидива СП со стороны предыдущего эпизода. В группе без ДСТ не было зарегистрировано ни одного такого случая, в группе с ДСТ наблюдалось два случая (0,6%), которые были связаны с техническими трудностями проведения плевродеза у пациентов с выраженным кифосколиозом. Лечение без индукции плевродеза закономерно создавало условия для рецидивирования со стороны предшествующего эпизода, что наблюдалось в подавляющем большинстве случаев у пациентов обеих сравниваемых групп. Однако у пациентов с ДСТ наблюдалось статистически значимое увеличение частоты рецидивов СП с противоположной стороны, что, разумеется, не зависело от факта проведения плевродеза при предыдущем эпизоде. Отметим, что первый рецидив у всех пациентов происходил после консервативного лечения, т.к. по принятой в центрах тактике при первом эпизоде СП оперативное лечение с индукцией плевродеза не проводилось. Если исключить из анализа случаи первых рецидивов, то доля рецидивов с противоположной стороны у пациентов с ДСТ увеличится с 17% до 36,5%, т.е. независимо от факта оперативного вмешательства, у каждого третьего пациента с ДСТ может развиваться рецидив СП с противоположной стороны.

5.5. Морфологические изменения при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких [102]

Морфологическая часть исследования выполнена на базе централизованного патологоанатомического отделения (заведующий – д.м.н., профессор Л.М. Гринберг) Свердловского областного легочного центра г. Екатеринбурга. Материалом для исследования послужили резектаты легких 165 больных, госпитализированных в хирургическую клинику легочного центра в течение 2006-2012 гг. по поводу эпизода первичного спонтанного пневмоторакса. Средний возраст пациентов составил 23,3 года, среди пациентов преобладали мужчины (86%, n=142). Большинство пациентов были курильщиками (66,6%, n=110), индекс курения в среднем составил 4,3 пачка-лет. Первый эпизод СП был зарегистрирован у 10,9% пациентов (n=18), рецидив СП со стороны предшествующего эпизода наблюдался у 75,1% пациентов (n=124), в остальных 14% случаях был зарегистрирован рецидив СП с противоположной стороны (n=23). Правосторонняя локализация СП наблюдалась чаще, чем левосторонняя (60% и 40% соответственно). У всех пациентов хирургическая помощь при предшествующем эпизоде СП ограничивалась дренированием плевральной полости. При госпитализации всем пациентам была проведена атипичная резекция легкого из торакоскопического мини-доступа с последующей индукцией плевродеза одним из общепринятых методов.

В зависимости от количества и выраженности фенотипических признаков ДСТ пациенты были разделены на две группы: с ДСТ – 136 пациентов (82,4%), без ДСТ – 29 пациентов (17,6%). Клиническая характеристика групп представлена в таблице 32.

Как следует из данных таблицы, оперативное лечение с дальнейшим морфологическим исследованием резектатов одинаково часто проводилось как пациентам с ДСТ, так и пациентам без ДСТ.