

Таблица 32 - Клиническая характеристика групп пациентов, перенесших атипичную резекцию легкого по поводу первичного спонтанного пневмоторакса (n=165)

	ДСТ (n=136)	Без ДСТ (n=29)	p (U, φ)
Возраст, Ме (LQ-HQ)	21,9 (19,0-28,9)	25,7 (22,5-33,2)	<0,05
Мужчины, n(%)	118 (86,7)	24 (82,7)	>0,05
Женщины, n(%)	18 (13,3)	5 (17,3)	>0,05
ИМТ, кг/м ² , Ме (LQ-HQ)	19,7 (18,5-22,1)	22,9 (20,8-24,2)	<0,05
Первый эпизод СП, n(%)	15 (11,1)	3 (10,3)	>0,05
Рецидив СП, n(%)	121 (88,9)	26 (89,7)	>0,05
Правосторонний СП, n(%)	83 (61,0)	16 (55,2)	>0,05
Левосторонний СП, n(%)	53 (39,0)	13 (44,8)	>0,05
Количество курильщиков, n(%)	97 (71,3)	13 (44,8)	<0,05
Индекс курения, Ме(LQ-HQ)	4,4 (1,9-5,8)	4,2 (2,2-5,1)	>0,05
Примечание – Статистически значимые значения (p<0,05) выделены полужирным шрифтом			

В группе ДСТ пациенты были более молодого возраста, имели более низкий индекс массы тела, среди них было больше курильщиков, однако индекс курения значимых различий не имел. Гендерных различий между группами отмечено не было.

Проведение диагностической видеоторакоскопии перед оперативным лечением позволило провести визуальную оценку состояния легочной паренхимы и плевры в соответствии с классификацией Vanderschueren, которая была дополнена вариантом сочетания разных типов изменений: воздушных полостей и плевропульмональных сращений (таблица 33).

Частота изменений при первом эпизоде СП не подлежала статистическому анализу в связи с малым количеством наблюдений в группе без ДСТ. Однако обращало на себя внимание, что даже при первом эпизоде СП плевральные сращения были диагностированы у каждого второго пациента с ДСТ (46,1%). При учете рецидивирующего течения частота встречаемости плевральных сращений в группе ДСТ составила 61,4% vs 18,1% в группе без ДСТ (p(φ)<0,05). Частота выявления блебов и булл не имела статистических различий между группами.

Таблица 33 - Визуальная оценка легких и плевры у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом по данным диагностической видеоторакоскопии (n=165)

Тип изменений по Vanderschueren, n (%)	ДСТ			Без ДСТ		
	1 эпизод (n=23)	Рецидив (n=113)	Всего (n=136)	1 эпизод (n=5)	Рецидив (n=24)	Всего (n=29)
I тип Отсутствие патологии	3 (13,1)	15 (13,3)	18 (13,2)	2 (40,0)	8 (33,3)*	10 (34,5)*
II тип Плевральные сращения	5 (21,7)	19 (16,8)	24 (17,6)	0 (0)	3 (12,5)	3 (10,3)
III тип Блебы или буллы менее 2 см	4 (17,4)	19 (16,8)	23 (17,0)	2 (40,0)	6 (25,0)	8 (27,6)
IV тип Буллы более 2 см	4 (17,4)	8 (7,1)	12 (8,8)	0 (0)	3 (12,5)	3 (10,3)
Сочетание типов II+III или II+IV	7 (30,4)	52 (46,0)	59 (43,4)	1 (20,0)	4 (16,7)*	5 (17,3)*
Всего булл	15 (65,2)	79 (74,5)	94 (69,1)	3 (60,0)	13 (54,2)*	16 (55,2)
Всего плевральных сращений	12 (52,2)	71 (67,0)	83 (61,0)	1 (20,0)	7 (29,2)*	8 (27,6)*
*- Статистически значимо $p(\phi) < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы ДСТ						

У пациентов с ДСТ буллы или блебы визуализировались в количестве от 1-2 до 8-10 и более и локализовались исключительно в верхних сегментах легкого (S_1 - S_3). У пациентов без ДСТ также преобладала верхнедолевая локализация, однако в одном случае одиночная булла была выявлена в сегменте S_4 , а в двух случаях в сегменте S_{10} .

Плевропульмональные сращения определялись в двух формах: апикального фиброза и внутриплевральных спаек. При апикальном фиброзе в верхушечном сегменте визуализировались участки грубого утолщения апикальной плевры с фестончатой деформацией подлежащей легочной ткани. Данный феномен был выявлен у 32% пациентов с ДСТ (n=44), в том числе в 8 случаях первого эпизода и 36 случаях рецидива СП. В группе пациентов без ДСТ апикальный фиброз был диагностирован в 14% резектатов (n=4, $p(\phi) < 0,05$). Внутриплевральные спайки выявлялись в виде тонких тяжей между париетальной и висцеральной плеврой как в проекции верхушечной плевры, так и в других отделах легких. Данные находки одинаково часто встречались как у пациентов с ДСТ, так и в группе сравнения. В ряде случаев наблюдалось сочетание апикального фиброза и внутриплевральных спаек.

Возможность пальпаторного исследования и принудительного расправления легкого при внутриоперационной ревизии позволила дополнительно визуализировать буллы или блебы у 6% пациентов (n=11), что уменьшило частоту встречаемости I типа изменений по Vanderschueren до 8% и 20% в группе пациентов с ДСТ и без ДСТ соответственно. МСКТ ОГК до хирургического вмешательства была проведена лишь у 18 пациентов, результаты полностью соответствовали данным дальнейшей внутриоперационной ревизии плевры и легких и подтверждали высокую диагностическую ценность рентгенологического исследования для выявления воздушных полостей и плевропульмональных сращений.

При макроскопическом и микроскопическом исследовании резектатов легких пациентов с первичным СП были выявлены следующие морфологические изменения:

1. Со стороны легких:

1.1. Эмфизема

- с воздушными полостями
- без воздушных полостей

1.2. Субплевральный лентовидный цирроз

1.3. Легкое курильщика табака

1.4. Другие морфологические изменения легких:

- Гипо- ателектаз легочной ткани
- Фиброателектаз
- Воспалительные изменения интерстиция
- Склеротические изменения интерстиция

2. Со стороны плевры:

2.1. Дефект плевры

2.2. Внутриплевральные спайки

2.3. Пневмоплеврит

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

Эмфизема. При анализе морфологических находок выделяли эмфизему с воздушными полостями - буллезную эмфизему (БЭ), к которой относили все случаи выявления булл и/или блебов и эмфизему без полостей: центриацинарную (ЦАЭ) и панацинарную (ПАЭ). Поскольку во всех случаях парасептальной (дистальной ацинарной) эмфиземы были выявлены блебы, данные резектаты относили в группу эмфизем с воздушными полостями. В большинстве случаев наблюдалось сочетание разных видов эмфиземы в одном резектате (таблица 34).

Таблица 34 - Структура эмфизематозных изменений при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких в зависимости от наличия ДСТ (n=165)

Вид морфологических изменений	ДСТ			Без ДСТ		
	1 эпизод (n=23)	Рецидив (n=113)	Всего (n=136)	1 эпизод (n=5)	Рецидив (n=24)	Всего (n=29)
Воздушные полости при отсутствии ЦАЭ и/или ПАЭ	6 (26,1)	34 (30,1)	40 (29,4)	2 (40,0)	5 (20,8)	7 (24,1)
Сочетание ЦАЭ и/или ПАЭ с воздушными полостями	5 (21,7)	48 (42,5)	53 (39,0)	2 (40,0)	11 (45,8)	13 (44,9)
ЦАЭ и/или ПАЭ без воздушных полостей	12 (52,2)	31 (27,4)	43 (31,6)	1 (20,0)	8 (33,4)	9 (31,0)
Всего случаев воздушных полостей	11 (47,8)	82 (72,5)	93 (68,3)	4 (80,0)	16 (66,7)	20 (68,9)
Всего случаев ЦАЭ и/или ПАЭ	17 (73,9)	79 (69,9)	96 (70,6)	3 (60,0)	19 (79,2)	22 (75,9)

Воздушные полости на фоне практически неизменной легочной ткани были диагностированы в 28% наблюдений (n=47), в сочетании с признаками центриацинарной и/или панацинарной эмфиземы в 40% случаев (n=66), эмфизема без полостей была выявлена в 32% (n=52). При анализе структуры эмфизематозных изменений не было выявлено статистически значимых различий между группами пациентов с ДСТ и без ДСТ, а также между изменениями при первом эпизоде и рецидивах СП.

К эмфиземе с воздушными полостями относили все случаи выявления блебов и булл (рисунок 33). По данным видеоторакоскопии, дополненным данными внутриоперационной ревизии, воздушные полости были выявлены у 73% пациентов ($n=121$). Частота выявления воздушных полостей в резектатах составила 68% ($n=113$), что связано с ожидаемым спадением тонкостенных полостей в фиксированном материале. Блебы и буллы выявлялись одинаково часто (44% и 35% соответственно), в ряде случаев наблюдалось сочетание обоих видов полостей (21%). Не наблюдалось различий между частотой встречаемости единичных (53%) и множественных (47%) полостей. Воспалительная инфильтрация стенок полостей в виде лимфоцитарно-гистиоцитарного инфильтрата была выявлена в 24% случаев ($n=27$), частота ее встречаемости не имела различий между группами (24% и 20% соответственно в группах ДСТ и без ДСТ, $p(\varphi)>0,05$).



Рисунок 33 - Резектаты легкого с буллами. Фиксированные макропрепараты

С морфологических позиций воздушные полости были разделены на альвеолярные, бронхиолярные и бронхиоло-альвеолярные. Альвеолярные полости не имели выстилки, стенка полостей не замкнута, в состав стенок входили элементы альвеол. Бронхиолярные полости отличались наличием элементов бронхиол, стенка полости замкнута, выстилка представлена респираторным эпителием. Бронхиоло-альвеолярные полости имели структурные элементы и альвеолярных и бронхиолярных полостей. Частота встречаемости отдельных видов воздушных полостей представлена в таблице 35.

Таблица 35 - Виды воздушных полостей при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких в зависимости от наличия ДСТ (n=113)

Воздушные полости, n (%)	ДСТ			Без ДСТ		
	1 эпизод (n=8)	Рецидив (n=85)	Всего (n=93)	1 эпизод (n=6)	Рецидив (n=14)	Всего (n=20)
Альвеолярные (1)	5 (62,5)	48 (56,5)	53 (56,9)	1 (16,6)	3 (21,4)*	4 (20,0)*
Бронхиолярные (2)	1 (12,5)	8 (9,4)	9 (8,9)	2 (33,2)	4 (28,6)*	6 (30,0)*
Бронхиоло-альвеолярные (3)	2 (25,0)	16 (18,8)	18 (17,8)	2 (33,2)	4 (28,6)	6 (30,0)
Сочетание (1)+(2)	0 (0)	5 (5,9)	5 (5,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Сочетание (1)+(3)	0 (0)	4 (4,7)	4 (4,3)	1 (16,6)	3 (21,4)	4 (20,0)
Сочетание (2)+(3)	0 (0)	3 (3,5)	3 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Сочетание (1)+(2)+(3)	0 (0)	1 (1,2)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
*- Статистически значимо $p(\varphi) < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы ДСТ						

В группе пациентов с ДСТ почти в 60% случаев были диагностированы альвеолярные полости, генез которых связывают с непосредственным разрывом межалвеолярных перегородок (рисунок 34). У пациентов без ДСТ такие полости встречались в три раза реже (20%, $p(\varphi) < 0,01$).

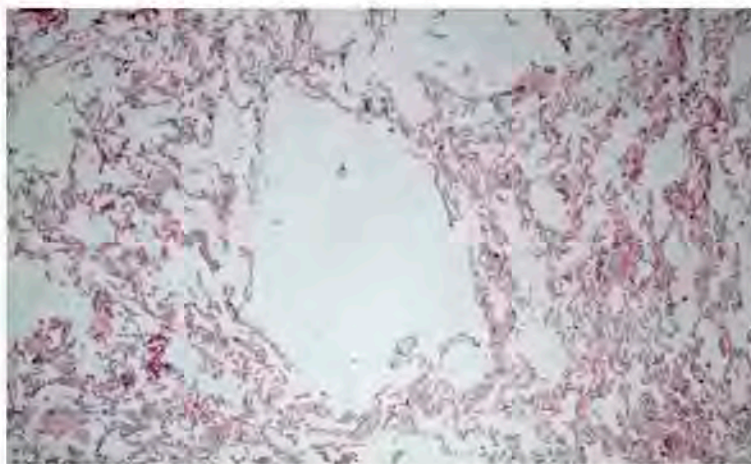


Рисунок 34 - Формирование альвеолярной полости за счет слияния межалвеолярных перегородок (ув. 100, окр. гематоксилин-эозином)

Бронхиолярные полости или бронхиолярные «кисты», в основе формирования которых предполагается клапанный механизм на уровне терминальной бронхиолы, у пациентов с ДСТ встречался относительно редко (9% vs 30% в группе без ДСТ, $p(\varphi) < 0,05$) (рисунок 35).

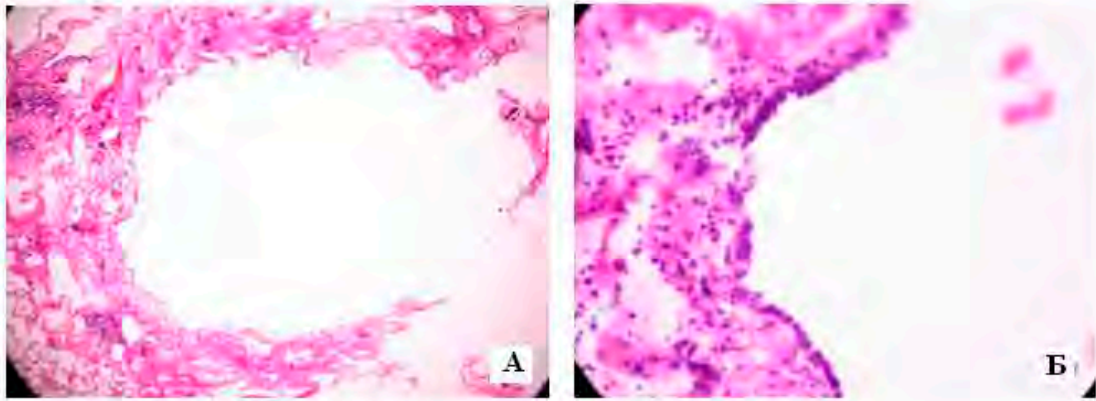


Рисунок 35 - А. - Формирование бронхиолярной полости. Клапанный механизм (ув.100, окр. гематоксилин-эозином); Б. - То же поле зрения. Бронхиолярный эпителий (ув. 400, окр. гематоксилин-эозином)

В обеих группах в 20-30% случаев наблюдались бронхиоло-альвеолярные полости ($p\{cr\} > 0,05$). При сопоставлении типа полости и размера полости статистически значимых различий получено не было, однако наблюдалась тенденция к преобладанию блебов и булл до 2 см среди альвеолярных полостей, в то время как буллы более 2 см чаще наблюдались при бронхиоло-альвеолярном типе.

Центриацинарная и панацинарная эмфизема выявлялась как изолированно, так и в сочетании с воздушными полостями (рисунок 36).

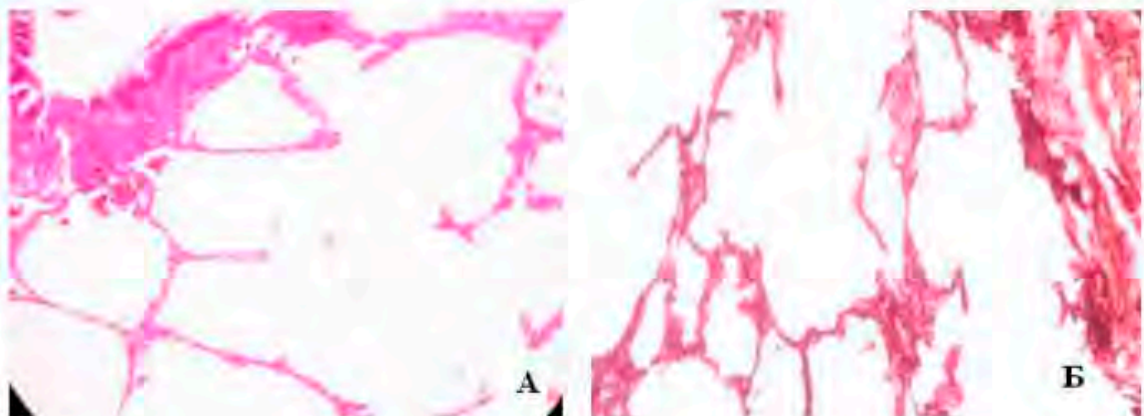


Рисунок 36 – А. - Панацинарная эмфизема (ув.200, окр. гематоксилин-эозином); Б. - То же. Разрывы межалвеолярных перегородок. Истончение эластических волокон (ув. 200, окр. пикрофуксин-фукселином)

В целом эмфизема без полостей регистрировалась в 71% резектатов, в том числе панацинарная в 44% (n=73), центриацинарная в 27% (n=45). Степень выраженности и распространенности эмфиземы не подлежала точной оценке, поскольку эмфизематозные изменения сочетались с гипо- и ателектазом, обусловленным самим пневмотораксом.

Распределение видов эмфиземы между группами в сопоставлении с частотой встречаемости воздушных полостей представлено на рисунке 37. В группе пациентов с ДСТ панацинарная эмфизема диагностировалась в два раза чаще, чем центриацинарная, в то время как в группе пациентов без ДСТ чаще диагностировались центриацинарная форма эмфиземы.

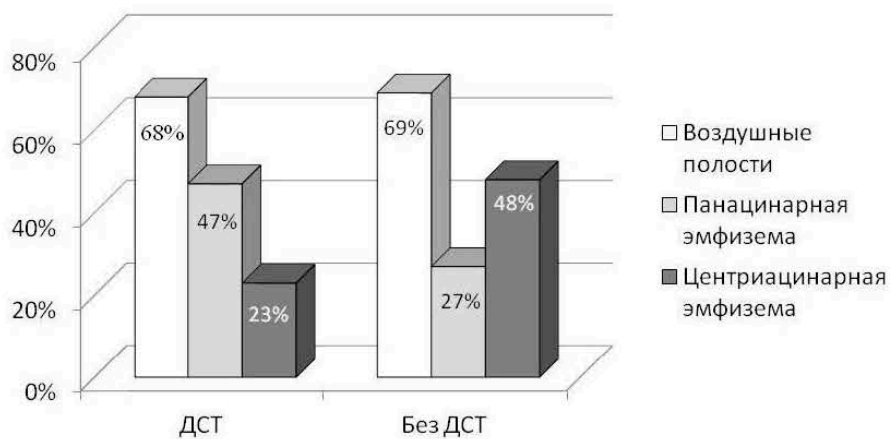


Рисунок 37 - Частота встречаемости отдельных видов эмфиземы при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких в зависимости от наличия ДСТ

Различия в частоте встречаемости каждого вида эмфиземы при межгрупповом сравнении были статистически значимыми: для панацинарной эмфиземы 47,8% vs 27,5% соответственно в группах ДСТ и без ДСТ ($p(\varphi) < 0,05$), для центриацинарной эмфиземы 22,8% vs 48,2% соответственно ($p(\varphi) < 0,01$). В связи с небольшим количеством наблюдений в группе без ДСТ при общем анализе соотношение видов эмфиземы не изменилось, однако выявленные различия требовали интерпретации и предполагали дальнейшее сопоставление с клиническими данными.

Субплевральный лентовидный цирроз. Данный морфологический феномен был описан в 2009 году Л.М. Гринбергом и А.С. Филатовой как очаговый фиброателектаз легкого, локализующийся, как правило, в верхушечном сегменте и имеющий лентовидную (полосовидную) форму. По мнению авторов субплевральный лентовидный цирроз морфогенетически связан с неполным расправлением верхушечного сегмента при предшествующем эпизоде СП.

При макроскопическом исследовании участков субплеврального лентовидного цирроза обнаруживалось субплеврально расположенное уплотнение респираторной ткани серовато-черного цвета. Гистологическая картина включала склеротически измененные участки субплеврально расположенной респираторной ткани с единичными альвеолами, иногда содержащими различное количество макрофагов с пигментом бурого цвета в цитоплазме.

При окраске фуксином и фукселином на эластические и коллагеновые волокна определяется зона фиброза с гиперэластозом за счет спавшихся альвеолярных структур с сохраненными эластическими волокнами. Плевра, покрывающая участок легкого с субплевральным лентовидным циррозом, имела фестончатый вид за счет ателектаза подлежащей респираторной ткани (рисунок 38).

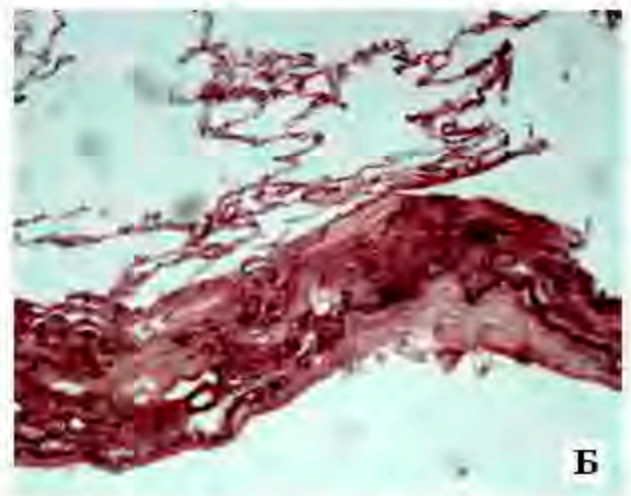
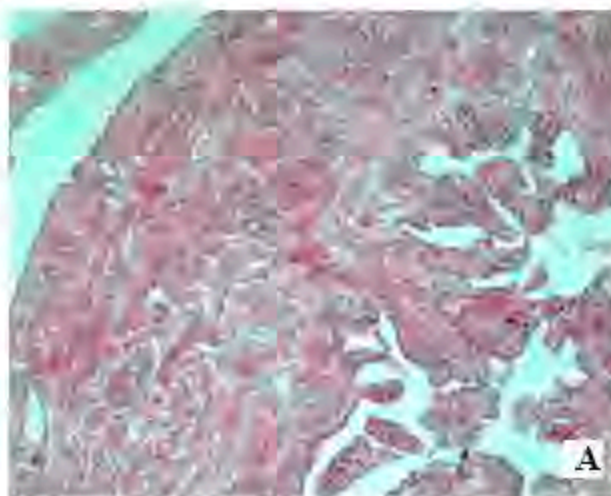


Рисунок 38 – А. - Субплевральный лентовидный цирроз (ув. 100, окр. по Ван-Гизон); Б. - Субплевральный лентовидный цирроз. Гиперэластоз (ув. 100, окр. пикрофуксин-фукселином).

В большинстве случаев вблизи от участка лентовидного цирроза находились полостные воздушные образования (буллы или блебы). В месте перехода участка цирроза в фокус эмфиземы часто визуализировались дефекты плевры, свидетельствующие, что область лентовидного цирроза явилась источником развития СП (рисунок 39).

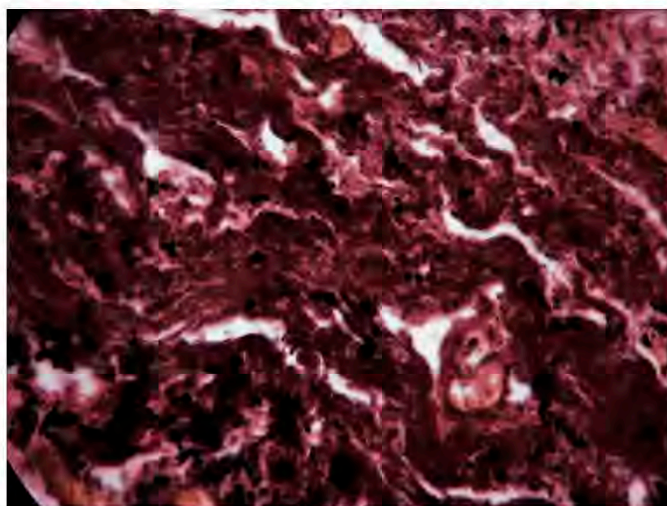


Рисунок 39 - Субплевральный лентовидный цирроз. Спавшиеся эластические волокна предсуществующих альвеол (ув.200, окр. пикрофуксин-фукселином)

При первом описании субплеврального лентовидного цирроза было высказано предположение, что его видеоторакоскопическим аналогом являются изменения висцеральной плевры по типу апикального фиброза. В нашем исследовании из 48 случаев апикального фиброза феномен субплеврального лентовидного цирроза был выявлен в 44 резектатах (91,6%). Высокая вероятность сочетания обеих находок подтверждена и данными корреляционного анализа ($R=0,56$; $p=0,00$).

Частота встречаемости субплеврального лентовидного цирроза в резектатах легких пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом представлена в таблице 36.

Общая частота встречаемости субплеврального лентовидного цирроза составила 47,3% ($n=78$). В группе пациентов с ДСТ субплевральный цирроз был диагностирован в 52,9% случаев ($n=72$), у пациентов без ДСТ в 20,6% случаев ($n=6$) ($p(\varphi)<0,001$).

Таблица 36 - Частота встречаемости субплеврального лентовидного цирроза при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких в зависимости от наличия ДСТ (n=165)

	ДСТ			Без ДСТ		
	1 эпизод (n=23)	Рецидив (n=113)	Всего (n=136)	1 эпизод (n=5)	Рецидив (n=24)	Всего (n=29)
Субплевральный лентовидный цирроз	7 (30,4)	65 (57,5)	72 (52,9)	0 (0)	6 (25,0)*	6 (20,6)*
*- Статистически значимо $p(\varphi) < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы ДСТ						

В большинстве случаев субплевральный лентовидный цирроз выявлялся при рецидивах первичного СП (36,9%, n=61), однако в группе с ДСТ он был диагностирован и в случае первого эпизода СП (30,4%, n=7). Для подтверждения гипотезы о морфогенетической связи субплеврального цирроза и предшествующего эпизода СП в дальнейшем нами были сопоставлены и проанализированы клинические и морфологические данные.

Легкое курильщика. Морфологическим критерием легкого курильщика табака являлось обнаружение альвеолярных макрофагов, нагруженных ингалированными зернами смолы и имеющих типичную золотисто-коричневую зернистость в цитоплазме («макрофаги курильщика») (рисунок 40).

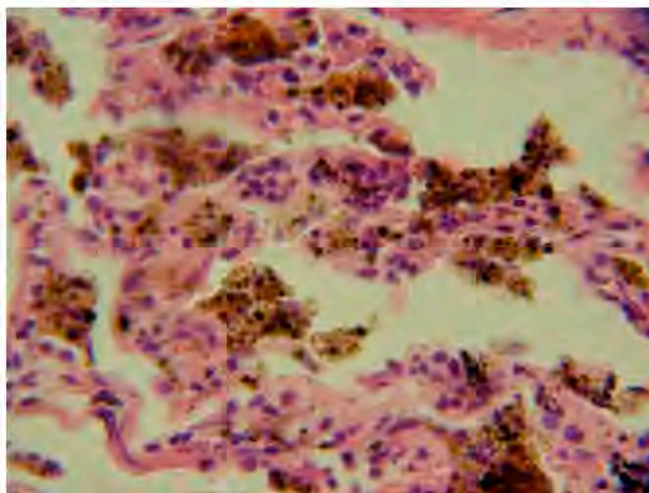


Рисунок 40 - Макрофаги курильщика, гигантоклеточная реакция (ув. 200, окр. гематоксилин-эозином)

Данный вид клеток был обнаружен в 62% резектатов (n=102), в том числе в 48,5% случаев (n=80) в группе ДСТ и в 13,5% случаев (n=22) в группе без ДСТ.

Во всех случаях выявления макрофагов курильщика в резектатах пациентов визуализировались признаки проксимального хронического бронхита и бронхиолита в виде воспалительной инфильтрации и склеротических изменений стенки бронха, центриацинарной эмфиземы, микроателектазов.

Другие морфологические изменения легких. При изучении морфологической картины в резектатах легких пациентов со СП помимо описанных выше морфологических находок в легочной ткани констатировалось наличие диффузно-очаговых гипо- и ателектатических, склеротических и воспалительных изменений. При окраске микропрепаратов фуксином и фукселином в ателектатических участках определялся гиперэластоз, обусловленный спадением альвеол и сближением межалвеолярных перегородок. Подобные изменения были диагностированы в 45% резектатов, частота их встречаемости не имела различий между группами пациентов с ДСТ без ДСТ.

Дефект плевры. При макроскопическом исследовании точечный или линейный дефект висцеральной плевры был диагностирован в 22,5% резектатов ($n=37$). Величина дефекта не превышала 2-3 мм, в ряде случаев в зоне дефекта визуализировались очаговые кровоизлияния и признаки воспалительной реакции. При изучении микропрепаратов косвенные признаки дефекта плевры в виде сочетания ограниченного воспалительного процесса и очаговых субплевральных кровоизлияний были выявлены еще в 37,5% случаев ($n=62$) (рисунок 41).

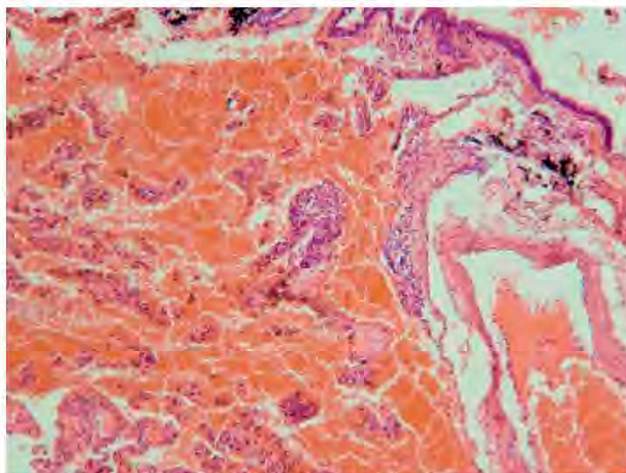


Рисунок 41 - Субплевральные кровоизлияния в зоне дефекта плевры (ув.200, окр. гематоксилин-эозином)

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

Внутриплевральные спайки. Внутриплевральные спайки определялись в 34% резектатов (n=56) в виде тонких тяжей между париетальной и висцеральной плеврой. Микроскопически спайки представляли собой участки грануляционной ткани с выраженным фиброзом и толстостенными сосудами, частично тромбированными. Частота встречаемости внутриплевральных спаек представлена в таблице 37. Внутриплевральные спайки чаще встречались при рецидиве СП (29% vs 4,8%, $p(\phi) < 0,01$), не имея при этом значимых отличий у пациентов с ДСТ и без ДСТ. Однако при первом эпизоде СП у пациентов с ДСТ внутриплевральные спайки были выявлены в 34,7% случаев (n=8), в то время как у пациентов без ДСТ при первом эпизоде спаечный процесс не был диагностирован ни в одном случае. Выявленные закономерности также требовали дальнейшего сопоставления с клиническими данными.

Таблица 37 - Частота встречаемости внутриплевральных спаек при первичном спонтанном пневмотораксе по данным резекций легких в зависимости от наличия ДСТ (n=165)

	ДСТ			Без ДСТ		
	1 эпизод (n=23)	Рецидив (n=113)	Всего (n=136)	1 эпизод (n=5)	Рецидив (n=24)	Всего (n=29)
Внутриплевральные спайки	8 (34,7)	41 (36,2)	49 (36,0)	0 (0,0)	7 (29,1)	7 (24,1)

Пневмоплеврит. Под пневмоплевритом понимают воспалительный, преимущественно фибринозный, ограниченный процесс в плевральной полости, сопровождающий относительно длительно существующий пневмоторакс. Пневмоплеврит был выявлен в 51% резектатов пациентов с первичным СП (n=84). Видеоторакоскопическим эквивалентом пневмоплеврита являлось выявление

экссудата в плевральной полости, как правило, серозного или фибринозного, реже – геморрагического. При исследовании микропрепаратов выявляли инфильтрацию плевры воспалительными клетками, фибринозные наложения, пролиферацию клеток мезотелия. В ряде случаев на фоне пролиферации выявлялась гигантоклеточная реакция. Воспалительная реакция висцеральной плевры выражалась в наличии фибринозных наложений на плевре, очаговой воспалительной инфильтрации лимфоидными клетками и гистиоцитами, реже нейтрофилами или эозинофилами. В части случаев наблюдалась организация плеврита в виде замещения фибрина грануляционной тканью различной степени зрелости.

Частота встречаемости признаков острой фазы воспалительной реакции (инфильтрация, отек плевры, фибринозные наложения) при первом эпизоде и рецидиве СП достоверно не отличалась, в то время как признаки длительного течения пневмоплеврита (пролиферация мезотелия, гигантоклеточная реакция, фиброз и гиалиноз плевры) значительно чаще диагностировались при рецидивирующем течении СП. Принципиальных различий частоты и выраженности пневмоплеврита между пациентами с ДСТ и без ДСТ получено не было.

5.6. Эмфизема легких и другие изменения со стороны легких и плевры у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинико-морфологические сопоставления [132]

При сопоставлении клинических данных и вида морфологических находок в резектатах легких необходимо учитывать, что материал для морфологического исследования был получен в момент неотложного хирургического состояния, что неизбежно должно было отразиться на результатах клинического обследования пациентов. Вследствие этого, прямые сопоставления проводились только для тех характеристик, которые не зависели от факта возникновения спонтанного пневмоторакса (возраст, пол, наличие и вид ДСТ, интенсивность курения). Для анализа остальных данных (клинико-функциональных, рентгенологических и

молекулярно-генетических) изучались корреляционные связи между морфологическими находками и обобщенными результатами обследования пациентов с ДСТ с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома. Привлечение данных пациентов с воздушными полостями, визуализированных при КТВР ОГК, но не имеющих зарегистрированного эпизода СП в анамнезе, позволило максимально исключить вторичный характер результатов клинического обследования.

В свою очередь из массива морфологических находок были исключены те, генез которых ассоциировался с текущей острой хирургической ситуацией (ателектаз легочной ткани, воспалительные изменения плевры и интерстиция, дефекты плевры). Остальные виды морфологических находок были разделены на две подгруппы (эмфизематозные и неэмфизематозные), с которыми и сопоставлялись клинические данные. При анализе учитывался вид эмфиземы: с изолированными воздушными полостями – буллезная эмфизема (БЭ), преимущественно панацинарная эмфизема без полостей (ПАЭ), преимущественно центриацинарная эмфизема без полостей и случаи сочетания различных видов эмфиземы в одном резектате. Поскольку речь идет о материале, полученном по поводу эпизода спонтанного пневмоторакса, предполагающего существование хотя бы одной воздушной полости как субстрата уже возникшего неотложного состояния, то данное деление имеет определенную долю условности. К неэмфизематозным изменениям легких и плевры были отнесены легкое курильщика табака, субплевральный лентовидный цирроз и внутриплевральные спайки. Частота сочетания в одном резектате различных видов эмфизематозных и неэмфизематозных изменений представлена в таблице 38.

При попарном сравнении субплевральный лентовидный цирроз чаще ассоциировался с буллезной и/или панацинарной эмфиземой, чем с центриацинарной ($p_{1-3}, p_{2-3}, p_{3-4}(\varphi) < 0,05$). В противоположность этому легкое курильщика табака чаще сочеталось с признаками центриацинарной эмфиземы

($p_{1-3}, p_{2-3}, p_{3-4}(\varphi) < 0,01$). В отношении частоты встречаемости внутриплевральных спаек достоверных различий получено не было.

Таблица 38 - Частота сочетания эмфизематозных и неэмфизематозных изменений по данным резекций легких (n=165)

	БЭ (n=47)	ПАЭ (n=19)	ЦАЭ (n=33)	БЭ+ЦАЭ (n=66)	$p_{1-2-3-4}$ (H)
	1	2	3	4	
Субплевральный лентовидный цирроз, n(%)	30 (63,8)	9 (47,3)	6 (18,2)	33 (50,0)	<0,05
Легкое курильщика табака, n(%)	24 (51,0)	6 (31,5)	28 (84,8)	41 (62,1)	<0,05
Внутриплевральные спайки, n(%)	19 (40,4)	5 (26,3)	12 (36,4)	20 (30,3)	>0,05
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом					

Клинико-морфологические сопоставления при эмфизематозных морфологических изменениях приведены в таблице 39 (прямые сопоставления для пациентов с первичным СП) и таблице 40 (корреляционный анализ по результатам обследования пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ).

Таблица 39 - Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы по данным резекций легких

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

Как следует из данных таблицы 39, несмотря на тенденцию, что пациенты с БЭ и ПАЭ были более молодого возраста, статистической значимости данные различия не имели. Не было выявлено и значимых гендерных различий, во всех группах доля мужчин составляла 80-90%.

Отсутствие значимых различий частоты выявления ДСТ при различных видах эмфиземы была известна ранее (глава 5.4, таблица 34), однако в данном случае были выявлены различия между частотой диагностики форм ДСТ. Выраженная (прогностически неблагоприятная) форма ДСТ диагностировалась в 59% случаев всех БЭ, в то время как при ЦАЭ частота выраженной ДСТ составила лишь 33% ($p_{1-3}(ф) < 0,01$). При других парных сравнениях статистически значимых различий получено не было.

Доля регулярных курильщиков (две и более сигарет в неделю) составляла 50-70% и не имела статистически значимых различий в сравниваемых подгруппах. Для более точной оценки курительного статуса был проанализирован индекс курения, измеряемый в единицах пачка-лет, который оказался существенно меньше у пациентов с БЭ и ПАЭ, чем у пациентов с ЦАЭ ($p_{1-3}, p_{2-3}(U) < 0,05$).

Таким образом, пациенты с воздушными полостями на фоне неизменной легочной ткани, а также в сочетании с панацинарной эмфиземой имели определенные отличия: у них чаще диагностировались выраженные (прогностически неблагоприятные) формы ДСТ и, несмотря на то, что более половины пациентов были курильщиками, интенсивность курения была гораздо меньше, чем у пациентов с ЦАЭ.

Основные клинко-морфологические сопоставления проводились при корреляционном анализе обобщенных данных обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатов морфологического исследования резектатов легких у пациентов с ДСТ, перенесших первичный СП.

Из данных таблицы 40 следует, что для ЦАЭ статистически значимые корреляции были получены в отношении обструктивных вентиляционных нарушений ($R=0,29$) и легочной гиперинфляции ($R=0,35$). Для БЭ и ПАЭ корреляций с какими-либо клинко-функциональными показателями выявлено не было.

Таблица 40 - Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы легких у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа

	БЭ (n=40)		ПАЭ (n=15)		ЦАЭ (n=28)		БЭ+ЦАЭ (n=53)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,33	0,09	0,02	0,15	0,31	0,03	0,46	0,27
Бронхиальная обструкция (ECRHS)	-0,02	0,21	0,48	0,62	0,14	0,25	0,25	0,31
Гипервентиляционный синдром	0,51	0,14	0,02	0,08	0,04	0,41	0,22	0,68
Шкала MRC	-0,23	0,33	-0,64	0,64	0,31	0,07	0,58	0,19
Обструктивные нарушения	-0,07	0,17	-0,03	0,37	0,29	0,001	0,37	0,03
Рестриктивные нарушения	-0,34	0,26	0,32	0,16	0,12	0,62	0,02	0,44
Гиперинфляция	0,81	0,91	0,02	0,15	0,35	0,01	0,46	0,11
Сила дыхательных мышц	0,67	0,13	-0,16	0,32	0,02	0,08	0,31	0,43
6-минутная шаговая проба	0,05	0,08	0,32	0,28	-0,13	0,19	0,52	0,27
СДЛА	0,30	0,62	-0,26	0,22	-0,43	0,75	0,23	0,33
Данные КТВР ОГК:								
– Перибронхиальный фиброз	0,53	0,10	0,32	0,65	0,48	0,01	0,44	0,01
– Плевроапикальные спайки	0,04	0,43	0,35	0,06	0,50	0,14	0,06	0,32
– Локальный фиброз	0,51	0,07	0,26	0,42	0,04	0,31	0,26	0,52
– Воздушные ловушки	-0,08	0,9	0,16	0,30	0,27	0,04	0,38	0,08
Аллель GG гена ММП1	0,69	0,001	0,48	0,04	-0,11	0,34	-0,57	0,44
Аллель T гена ММП9	0,32	0,03	0,35	0,12	0,08	0,22	-0,21	0,59

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

Таким образом, для БЭ и ПАЭ были выявлены слабые положительные корреляции с носительством мутантных аллелей генов ММП1 и ММП9, в то время как ЦАЭ ассоциировалась с обструктивными нарушениями, легочной гиперинфляцией, рентгенологическими признаками перибронхиального фиброза и воздушных ловушек.

Сопоставления неэмфизематозных морфологических находок с анамнестическими данными пациентов, перенесших пневмоторакс, представлены в таблице 41. При анализе данных не было выявлено значимых возрастных и гендерных различий между подгруппами с разными видами неэмфизематозных изменений, однако имелись существенные различия в частоте выявления ДСТ и анамнезе курения. При попарном сравнении легкое курильщика реже ассоциировалось с ДСТ, чем субплевральный лентовидный цирроз ($p_{1-2}(\varphi) < 0,005$), при этом, в отличие от двух других подгрупп, у пациентов преобладали маловыраженные формы ДСТ ($p_{1-2}, p_{2-3}(\varphi) < 0,001$). При анализе доли регулярных курильщиков легкое курильщика закономерно ассоциировалось с обязательным

курением (100%), что было значимо больше, чем при других морфологических находках ($p_{1-2}, p_{2-3}(\varphi) < 0,001$).

Таблица 41 - Клинико-морфологические сопоставления в зависимости от вида неэмфизематозных изменений легких и плевры

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

При выборе клинических характеристик учитывалась гипотеза о возможной связи субплеврального лентовидного цирроза и перенесенного ранее эпизода СП. В связи с этим всем пациентам с первичным СП, резектаты легких которых были включены в морфологическую часть исследования, был задан дополнительный вопрос о наличии когда-либо в прошлом эпизодов немотивированной одышки и/или кашля и/или боли в груди, в том числе при физической нагрузке, но не связанными с эпизодами респираторной инфекции и не послужившие поводом для диагностики пневмоторакса. Положительный ответ на данный вопрос был получен в 23,6% случаев (n=39). Среди пациентов, ответивших утвердительно, ДСТ диагностировалась в 95% случаев (n=37) с преобладанием выраженных форм – 61,5% (n=24). Субплевральный лентовидный цирроз был выявлен в 79,5% резектатов пациентов, отмечавших ранее эпизоды немотивированной одышки (n=31), что составило почти половину всех случаев выявления данного морфологического феномена.

Результаты корреляционного анализа между данными обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатами морфологического исследования приведены в таблице 42.

Таблица 42 - Клинико-морфологические сопоставления при неэмфизематозных изменениях легких и плевры у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа (n=152)

	Субплевральный лентовидный цирроз (n=72)		Легкое курильщика табака (n=80)		Внутриплевральные спайки (n=49)	
	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,69	0,32	0,45	0,005	0,16	0,23
Бронхиальная обструкция (ECRHS)	0,44	0,14	0,22	0,95	-0,33	0,95
Гипервентиляционный синдром	0,68	0,78	0,94	0,26	0,35	0,66
Шкала MRC	0,46	0,33	-0,98	0,99	0,55	0,21
Обструктивные нарушения	-0,60	0,19	0,13	0,11	-0,88	0,37
Рестриктивные нарушения	-0,04	0,34	0,88	0,64	0,65	0,25
Гиперинфляция	0,09	0,12	-0,87	0,35	0,31	0,16
Сила дыхательных мышц	0,18	0,88	0,06	0,13	0,88	0,69
6-минутная шаговая проба	0,66	0,46	0,95	0,76	0,36	0,32
СДЛА	0,31	0,35	0,11	0,63	0,16	0,29
Данные КТВР ОГК:						
– Воздушные полости	0,03	0,75	0,55	0,64	0,84	0,24
– Эмфизема без воздушных полостей	0,08	0,32	0,62	0,41	0,38	0,95
– Перибронхиальный фиброз	0,84	0,36	0,29	0,27	0,45	0,34
– Локальный фиброз	0,29	0,04	-0,95	0,71	-0,16	0,36
– Воздушные ловушки	0,25	0,49	0,63	0,06	0,34	0,48
Аллель GG гена MMP1	0,32	0,16	0,73	0,62	0,92	0,24
Аллель T гена MMP9	0,15	0,10	0,56	0,68	-0,35	0,21
Примечание – Статистически значимые значения ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом						

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

Методы статистического анализа позволили выделить два патологических процесса, отличающихся по этиопатогенезу, клинико-функциональным и рентгенологическим проявлениям и имеющих разный прогноз течения и развития осложнений (рисунок 42).

Первый патологический процесс заключается в формировании субплеврально расположенных воздушных полостей (булл и/или блебов) на фоне неизменной легочной ткани или в сочетании с участками панацинарной эмфиземы. С высокой долей вероятности можно утверждать, что ведущую роль в возникновении воздушных полостей играют генетические факторы, в том числе ответственные за возникновение нарушений структуры волокон соединительной ткани.



Рисунок 42 - Клинико-морфологические сопоставления у пациентов с ДСТ

Второй патологический процесс, выделенный на основании анализа клинико-морфологических сопоставлений, заключается в формировании центриацинарной эмфиземы, основным этиологическим фактором которой является курение. Доля курильщиков с индексом курения более 2,5 пачка-лет в группе пациентов с центриацинарной эмфиземой была существенно больше, чем в группе с буллами на фоне неизменной легочной ткани. В то же время зависимость от генетических факторов, хотя и присутствовала, но не была столь значимой. Доказательством роли курения в генезе центриацинарной эмфиземы являлась и частота ее сочетания с другим типичным морфологическим проявлением курения табака – легким курящего человека (85%).

Резюме

Установленные нами факты позволяют предполагать, что в подавляющем большинстве случаев (около 75%) причиной развития первичного спонтанного пневмоторакса является дисплазия соединительной ткани в виде одного из самых частых ее проявлений – субплевральных воздушных полостей. Спонтанный пневмоторакс статистически значимо ассоциировался с носительством мутантных аллелей генов ММП1 и ММП9. Частота носительства дефицитных аллелей P1Z и P1S составила 1,7% и 2,1% соответственно и не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. Течение спонтанного пневмоторакса у лиц с ДСТ отличалось более ранним возрастом возникновения первого эпизода, склонностью к рецидивированию и малосимптомному или даже бессимптомному течению. Выделены рентгенологические и видеоторакоскопические эквиваленты перенесенного ранее пневмоторакса (апикальный фиброз), а также морфологические эквиваленты (субплевральный лентовидный цирроз). При сравнении морфологических находок у пациентов с буллезным вариантом ДСТ и пациентов без признаков ДСТ были получены существенные различия в отношении частоты встречаемости различных видов эмфиземы. Анализ клинико-морфологических сопоставлений позволил выделить два патологических процесса, отличающихся по этиопатогенезу, клинико-функциональным и рентгенологическим проявлениям и имеющих разный прогноз течения и развития осложнений.

Глава 6. Медицинская реабилитация и профилактика бронхолегочного синдрома у лиц с дисплазией соединительной ткани

6.1. Общая характеристика пациентов, включенных в реабилитационный этап исследования [42, 80, 161]

Клинические исследования этапа медицинской реабилитации для пациентов с ДСТ осуществлялись на протяжении 2010-2014 гг. на базе центра ДСТ и отделения восстановительной терапии ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» 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 лет с признаками бронхолегочного синдрома, из них 17,2% женщин (n=30) и 82,8% мужчин (n=144). В исследование не включались пациенты с острыми и хроническими заболеваниями, проявления которых потенциально влияли на результаты исследования; пациенты, имеющие противопоказания для проведения функциональных методов исследования; беременные женщины и кормящие матери. Как следует из данных таблицы 43, все пациенты были сопоставимы по возрасту; во всех группах, за исключением группы с гипервентиляционным вариантом, преобладали мужчины.

Таблица 43 - Распределение пациентов с ДСТ по клиническим вариантам бронхолегочного синдрома на реабилитационном этапе и их клиническая характеристика (n=174)

	Бр (n=56)	Бул (n=63)	ГВ (n=25)	ТД (n=30)
Возраст, Ме(LQ-HQ)	23,7 (21,2-26,9)	25,5 (20,5-28,1)	22,3 (20,1-25,7)	24,5 (21,1-27,9)
Мужчины, n(%)	48 (85,7)	57 (89,5)	7 (28)	26 (86,6)
Женщины, n(%)	8 (14,3)	6 (10,5)	18 (72)	4 (13,4)
Регулярное курение, n(%)	56 (100)	35 (55,5)	8 (32)	13 (43,3)
Индекс курения, Ме(LQ-HQ)	5,9 (4,0-7,2)	4,1 (3,4-5,7)	1,7 (1,1-2,8)	3,9 (2,8-5,1)
Примечание - здесь и далее: Бр - бронхитический вариант, Бул – буллезный вариант, ГВ – гипервентиляционный вариант, ТД – торакодиафрагмальный вариант				

Большинство пациентов являлись регулярными курильщиками, однако индекс курения был заметно выше в группах с бронхитическим и буллезным вариантами.

Построение, реализация и оценка эффективности реабилитационных программ для пациентов с бронхолегочным синдромом при ДСТ проводились на основе рекомендаций НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации Министерства здравоохранения Республики Беларусь (директор профессор В.Б. Смычэк) [128].

Реабилитационная технология включала следующие стадии:

- Экспертно-реабилитационная диагностика;
- Определение реабилитационного потенциала;
- Формирование клинико-реабилитационных групп;
- Составление программы реабилитации;
- Реализация программы реабилитации;
- Оценка эффективности проведенной реабилитации.

6.2. Экспертно-реабилитационная диагностика и определение реабилитационного потенциала

Экспертно-реабилитационная диагностика предполагала всестороннее обследование с последующим анализом клинических, функциональных, лабораторных и рентгенологических данных и установлением полного диагноза, а также комплексную оценку компонентов психической деятельности человека и социально-бытовых факторов. Для экспертно-реабилитационной диагностики привлекались результаты обследования пациентов, полученные на предыдущих этапах исследования, а также данные, полученные в результате дополнительного расспроса и обследования пациента во время включения в исследование.

Степень функциональных нарушений со стороны дыхательной системы определялась на основании анализа частоты и выраженности респираторных симптомов, оценки одышки по шкале MRC, результатов 6-минутной шаговой

пробы, выраженности обструктивных вентиляционных нарушений, силы дыхательных мышц и наличия легочной гипертензии.

В зависимости от степени выявленных функциональных нарушений выделяли 5 функциональных классов (ФК):

- ФК 0 - нет нарушения функций;
- ФК 1 - легкие нарушения (до 25%);
- ФК 2 - умеренные нарушения (25-50%);
- ФК 3 - выраженные нарушения (50-75%);
- ФК 4 - значительные нарушения (75-100%).

Пациенты с ДСТ в силу особенностей критериев отбора не имели выраженных и значительных функциональных нарушений. ФК 0 был установлен в 20,7% случаев (n=36), ФК 1 в 58,7% (n=102), ФК 2 в 15,5% (n=27), ФК 3 в 5,2% (n=9).

Реабилитационный потенциал (РП) представляет собой показатель, позволяющий оценить реальные возможности восстановления нарушенных функций организма. При определении РП необходимо учитывать медицинские, психологические и социальные факторы, которые потенциально способны повлиять на реабилитационный прогноз.

Для пациентов с бронхолегочным синдромом при ДСТ к факторам, определяющим реабилитационный потенциал, были отнесены выраженность ДСТ, наличие необратимых структурных и функциональных изменений органов дыхания, наличие и особенности течения хронической сопутствующей патологии, состояние функциональных резервов организма, определяемых по показателю работоспособности в велоэргометрическом тесте PWC150, индекс курения, наличие психоэмоциональных нарушений, отношение к болезни и процессу лечения, готовность к длительному сотрудничеству с врачом, доступность специализированной медицинской помощи, поддержка и содействие членов семьи, уровень социальной адаптации, материальное положение пациента и его семьи.

Реабилитационный потенциал каждого пациента определялся как высокий, средний или низкий и оценивался при комплексном анализе всех медицинских, социальных и психологических критериев с учетом возможности их коррекции у каждого пациента.

Высокий реабилитационный потенциал имели лица с незначительными или умеренными функциональными нарушениями, позволяющими рассчитывать на полную обратимость либо компенсацию выявленных отклонений в случае полного и своевременного выполнения врачебных рекомендаций, т.е. с гармоничной картиной болезни, готовностью к длительному сотрудничеству с врачом, отсутствием существенных проблем социального плана.

Средний реабилитационный потенциал имели лица с умеренными и выраженными нарушениями функций вследствие основного и сопутствующего заболевания, с умеренно выраженным синдромом взаимного отягощения. Для лиц со средним реабилитационным потенциалом было характерно умеренное снижение физической работоспособности и способности к психоэмоциональным нагрузкам, которые могли быть в дальнейшем сохранены или повышены в результате медицинской реабилитации. Средний реабилитационный потенциал был определен также у пациентов с негармоничной внутренней картиной болезни и неготовностью к длительному сотрудничеству с врачом, изменение которых, тем не менее, представлялось возможным в ходе реабилитационного процесса.

Низкий реабилитационный потенциал определялся у лиц со значительными нарушениями функций вследствие основного заболевания или с тяжелым синдромом взаимного отягощения при сочетании заболеваний, а также при неадекватной внутренней картине болезни и отказом от сотрудничества с врачом, не поддающимися коррекции.

Критерии оценки реабилитационного потенциала для пациентов с бронхолегочным синдромом при ДСТ приведены в таблице 44. Основным медицинским фактором, регламентирующим реабилитационный прогноз, являлась выраженность ДСТ, т.е. совокупность структурно-функциональных

изменений со стороны различных органов и систем, каждое из которых может быть различной степени тяжести.

Таблица 44 - Критерии оценки реабилитационного потенциала у пациентов с ДСТ

	Низкий РП	Средний РП	Высокий РП
Выраженность ДСТ	Синдромные формы ДСТ	Выраженные (прогностически неблагоприятные) формы	Маловыраженные (прогностически благоприятные) формы
Необратимые структурно-функциональные изменения органов дыхания	Трахеобронхомегалия, Трахеобронхомалия, Трахеобронхиальная дискинезия	Эпизод СП в анамнезе	Отсутствуют
Сопутствующие заболевания	Хронические заболевания с неблагоприятным течением и прогнозом	Хронические заболевания с благоприятным течением и прогнозом	Отсутствуют
Физическая работоспособность, тест PWC150	Менее 50 Вт	50-100 Вт	Более 100 Вт
Индекс курения	Более 10 пачка/лет	Менее 10 пачка/лет	Пациент не курит
Психоэмоциональные расстройства	Клинически значимые	Субклинические	Клинические
Отношение к болезни и лечению	Негармоническое, не поддающееся коррекции в ходе лечения	Негармоническое, но поддающееся коррекции в ходе лечения	Гармоническое
Приверженность к лечению	Низкая или отсутствует	Средняя (выполняет 50-80% назначений)	Высокая (выполняет не менее 80% назначений)
Возможность наблюдения специалиста по ДСТ	Отсутствует	Возможна с ограничениями	Возможна без ограничений
Поддержка членов семьи	Отсутствует	Неполная	Полная
Социальная адаптация	Низкая	Средняя	Высокая
Материальное положение	Низкое	Среднее	Высокое

Устранить все структурные проявления ДСТ полностью либо частично в настоящее время не представляется возможным, следовательно, чем более выражен диспластический процесс, тем ниже будет реабилитационный потенциал.

Реабилитационный процесс в этом случае направлен не на полное выздоровление, а на предупреждение прогрессирования заболевания.

В то же время при реабилитации пациентов с ДСТ существует значительный резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента. Такие критерии как образ жизни, физическая работоспособность, психоэмоциональное состояние и ряд других относятся к модифицируемым факторам, повышают реабилитационный потенциал и улучшают реабилитационный прогноз.

Оценочные критерии реабилитационного потенциала при различных вариантах бронхолегочного синдрома приведены в таблице 45.

Таблица 45 - Частота встречаемости критериев реабилитационного потенциала при различных вариантах бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ, n (%)

Критерии оценки	Варианты критерия	Бр (n=56)	Бул (n=63)	ГВ (n=25)	ТД (n=30)
Выраженность ДСТ:	– Синдромные формы ДСТ – Выраженная ДСТ – Маловыраженная ДСТ	0 (0) 18 (32,1) 38 (67,9)	0 (0) 30 (47,6) 33 (52,4)	0 (0) 10 (40) 15 (60)	0 (0) 19 (63,3) 11 (36,7)
Структурные изменения органов дыхания:	– Трахеобронхиальная дискинезия – Эпизод СП в анамнезе – Отсутствуют	5 (8,9) 0 (0) 51 (91,1)	0 (0) 45 (71,4) 18 (28,6)	0 (0) 0 (0) 25 (100)	0 (0) 0 (0) 30 (100)
Сопутствующие хронические заболевания:	– С неблагоприятным течением – С благоприятным течением – Отсутствуют	0 (0) 16 (28,6) 40 (71,4)	0 (0) 19 (30,2) 44 (69,8)	0 (0) 4 (16) 21 (84)	0 (0) 5 (16,7) 25 (83,3)
Физическая работоспособность, тест PWC150:	– Менее 50 Вт – 50-100 Вт – Более 100 Вт	0 (0) 34 (60,7) 22 (39,3)	0 (0) 31 (49,2) 32 (50,8)	0 (0) 18 (72) 7 (28)	0 (0) 22 (73,3) 8 (26,7)
Индекс курения:	– Более 10 пачка/лет – Менее 10 пачка/лет – Пациент не курит	4 (7,1) 52 (92,9) 0 (0)	0 (0) 35 (55,6) 28 (44,4)	0 (0) 8 (32) 17 (68)	0 (0) 13 (43,3) 17 (56,7)
Психоэмоциональные расстройства:	– Клинически значимые – Субклинические – Отсутствуют	8 (14,3) 29 (51,8) 19 (33,9)	11 (17,5) 28 (44,4) 24 (38,1)	7 (28) 18 (72) 0 (0)	6 (20) 15 (50,0) 9 (30)
Отношение к болезни и лечению	– Негармоничное некорректирующееся – Негармоничное корректирующееся – Гармоничное	11 (19,6) 29 (51,8) 16 (28,6)	5 (7,9) 37 (58,7) 21 (33,3)	0 (0) 21 (84) 4 (16)	2 (6,7) 21 (70,0) 7 (23,3)
Приверженность к лечению:	– Низкая или отсутствует – Средняя – Высокая	22 (39,3) 15 (26,8) 19 (33,9)	8 (12,7) 34 (54,0) 21 (33,3)	0 (0) 9 (36) 16 (64)	2 (6,7) 21 (70,0) 7 (23,3)
Возможность наблюдения специалиста по ДСТ:	– Отсутствует – Возможна с ограничениями – Возможна без ограничений	0 (0) 23 (41,1) 33 (58,9)	0 (0) 45 (71,4) 18 (28,6)	0 (0) 11 (44) 14 (56)	0 (0) 22 (73,3) 8 (26,7)

Продолжение таблицы 45

Критерии оценки	Варианты критерия	Бр (n=56)	Бул (n=63)	ГВ (n=25)	ТД (n=30)
Поддержка членов семьи:	–Отсутствует	5 (8,9)	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)
	–Неполная	26 (46,4)	31 (49,2)	8 (32)	9 (30,0)
	–Полная	25 (44,6)	29 (46,0)	17 (68)	21 (70,0)
Социальная адаптация:	–Низкая	16 (28,6)	10 (15,9)	4 (16)	15 (50,0)
	–Средняя	28 (50,0)	43 (68,3)	16 (64)	10 (33,3)
	–Высокая	12 (21,4)	10 (15,9)	5 (20)	5 (16,7)
Материальное положение:	–Низкое	3 (5,4)	5 (7,9)	0 (0)	6 (20,0)
	–Среднее	46 (82,1)	50 (79,4)	19 (76)	20 (66,7)
	–Высокое	7 (12,5)	8 (12,7)	6 (24)	4 (13,3)

Частота встречаемости отдельных критериев во многом определялась спецификой набора пациентов. В реабилитационных программах более охотно участвовали пациенты с выраженными медицинскими проблемами, настроенные на сотрудничество, имеющие возможность наблюдения в центре ДСТ и проведения курсов восстановительного лечения по достаточно интенсивному графику.

Доля пациентов с выраженными формами ДСТ превысила среднюю в популяции и составила около 40%, а в подгруппе с торакодифрагмальным вариантом – более 60%. При этом относительно редко диагностировались структурные изменения со стороны трахеи и бронхов, ни в одном случае не были выявлены трахеобронхомегалия, трахеобронхомалиция или бронхоэктазы, а трахеобронхиальная дискинезия диагностировалась в единичных случаях только в подгруппе с бронхитическим вариантом. Среди пациентов с буллезным вариантом 45 человек имели эпизод первичного спонтанного эпизода в анамнезе, у остальных буллы были выявлены при проведении МСКТ ОГК.

Коморбидная хроническая патология была выявлена в 20-30% случаев и имела достаточно благоприятный анамнез и прогноз. Большинство пациентов демонстрировали среднюю физическую работоспособность (тест РWC150 50-100 Вт), несколько худшей переносимостью нагрузок обладали пациенты с гипервентиляционным и торакодифрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома.

Все пациенты с бронхитическим вариантом и большинство пациентов с буллезным вариантом были курильщиками с низкой мотивацией к отказу от курения, что отразилось на критериях отношения к болезни и приверженности к лечению. Курильщики с индексом курения более 10 пачек/лет, свидетельствующем о высоком риске развития хронической обструктивной болезни легких, были зарегистрированы только в группе с бронхитическим вариантом.

Наибольшая частота клинически значимых и субклинических психоэмоциональных расстройств была зафиксирована при гипервентиляционном варианте, однако в этой же группе была отмечена и самая большая готовность к сотрудничеству при адекватной гармоничной картине болезни. Значительные психоэмоциональные проблемы имели также пациенты с торакодифрагмальным вариантом, при этом готовность к сотрудничеству в этой подгруппе была достаточно низкой.

При всех вариантах бронхолегочного синдрома пациенты отмечали проблемы с социальной адаптацией, недостаточную поддержку семьи и недостаточно высокий материальный уровень жизни.

Результаты комплексной оценки медицинских, психологических и социальных составляющих реабилитационного потенциала в зависимости от варианта бронхолегочного синдрома представлены на рисунке 43.

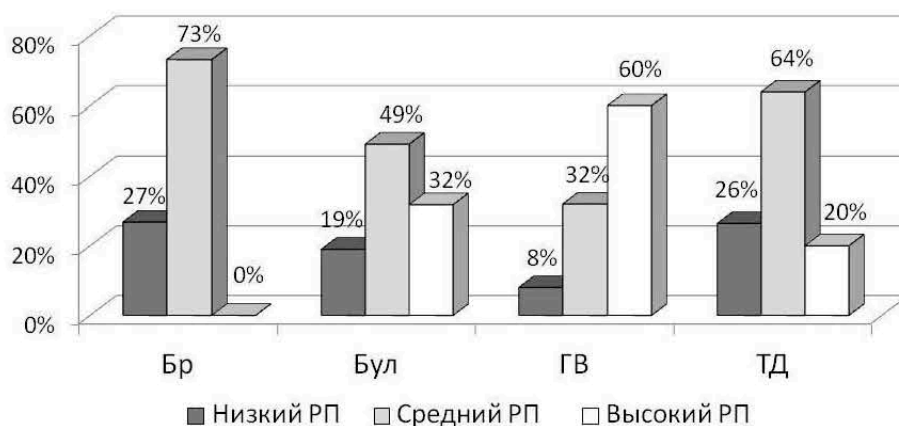


Рисунок 43 - Структура реабилитационных потенциалов в зависимости от варианта бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ

По полученным нами данным пациенты с бронхитическим вариантом имели наименее благоприятный реабилитационный прогноз (низкий РП в 27% случаев, средний РП в 73% случаев). Отсутствие высокого реабилитационного потенциала объяснялось тем фактом, что все пациенты с данным вариантом синдрома являлись курильщиками, при этом большинство из них отличались анозогнозическим подходом к своему состоянию и низкой приверженностью к лечению.

У пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома неблагоприятный реабилитационный прогноз был выявлен в 68% случаев (низкий РП 19%, средний РП 49%), что отчасти также связано с высокой распространенностью курения в этой группе пациентов. Однако основное значение для определения реабилитационного прогноза имел тот факт, что на реабилитационном этапе буллезный вариант был диагностирован как у пациентов, имевших в анамнезе эпизод первичного СП, так и у пациентов с бессимптомным носительством булл, обнаруженных при проведении МСКТ ОГК. Эпизод пневмоторакса в анамнезе значительно повышал риск возникновения рецидива СП как со стороны первого эпизода, так и с контрлатеральной стороны, что было учтено при определении критериев оценки реабилитационного потенциала.

Гипервентиляционный вариант отличался наиболее благоприятным реабилитационным прогнозом (высокий РП в 80% случаев). Психозмоциональные расстройства, являющиеся значимым этиологическим фактором формирования данного варианта, в большинстве случаев не требовали специализированной помощи и носили субклинический характер.

Торакодиафрагмальный вариант в 26% случаев имел низкий РП, что объяснялось низкой приверженностью к лечению и отсутствием гармонического отношения к болезни. Пациенты с выраженными деформациями грудной клетки и позвоночника имели также субклинические или даже клинически значимые нарушения психозмоциональной сферы.

Таким образом, у большинства пациентов с ДСТ реабилитационный потенциал был расценен как средний или низкий, что связано, прежде всего, с особенностями психоэмоционального состояния пациентов, определяющего негармоническое отношение к своему состоянию, низкую приверженность к лечению и отсутствие мотивации к коррекции образа жизни. В то же время большинство критериев низкого реабилитационного потенциала относились к модифицируемым, что определяло вероятность улучшения реабилитационного прогноза при проведении реабилитационных программ.

6.3. Формирование клинико-реабилитационных групп и методы реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани

Клинико-реабилитационные группы формировались в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома с учетом возраста, образовательного уровня и социального статуса пациентов. Структура реабилитационных комплексов, средства и методы реабилитации, количество процедур и их последовательность определялись медицинскими, психологическими и социальными критериями, повлиявшими на величину реабилитационного потенциала.

В основу всех типовых программ были положены принципы координирующей роли лечащего врача, активного участия пациента в процессе лечения, непрерывности и регулярности выполнения рекомендаций, индивидуального подхода в зависимости от выявленных клинических синдромов и ориентированности на семью [99]. В большинстве случаев реабилитационные мероприятия носили непрерывно-курсовой характер, что достигалось путем ежедневного выполнения базовой части реабилитационного комплекса в домашних условиях в сочетании с реабилитационными курсами, которые проводились в амбулаторно-поликлинических условиях по схеме три раза в неделю 12 недель 2 раза в год. На основании типовых программ разрабатывались индивидуальные программы медицинской реабилитации для каждого пациента.

Типовые реабилитационные программы включали следующие компоненты:

1. Консультирование пациентов;
2. Подбор рационального режима дня и физической активности;
3. Формирование культуры здорового питания, лечебное питание;
4. Психологическая реабилитация;
5. Физическая реабилитация:
 - Физические тренировки;
 - Лечебная физкультура;
 - Лечебный массаж;
 - Механотерапия;
 - Рефлексотерапия;
6. Аппаратная физиотерапия;
7. Водолечение;
8. Респираторная физиотерапия;
9. Медикаментозная терапия.

6.4. Принципы построения реабилитационных программ при различных клинических вариантах бронхолегочного синдрома [161]

Курение табака являлось основным модифицируемым фактором, определяющим реабилитационный потенциал, поэтому мероприятия по отказу от курения считались первоочередной задачей реабилитационного процесса и реабилитационного прогноза в целом.

Все курящие пациенты независимо от клинического варианта бронхолегочного синдрома проходили первый реабилитационный курс в соответствии с программой для бронхитического варианта. Программы для некурящих пациентов, в том числе для бывших курильщиков, дифференцировались в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома.

Возможности методов реабилитации у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома при ДСТ представлены на рисунке 44.

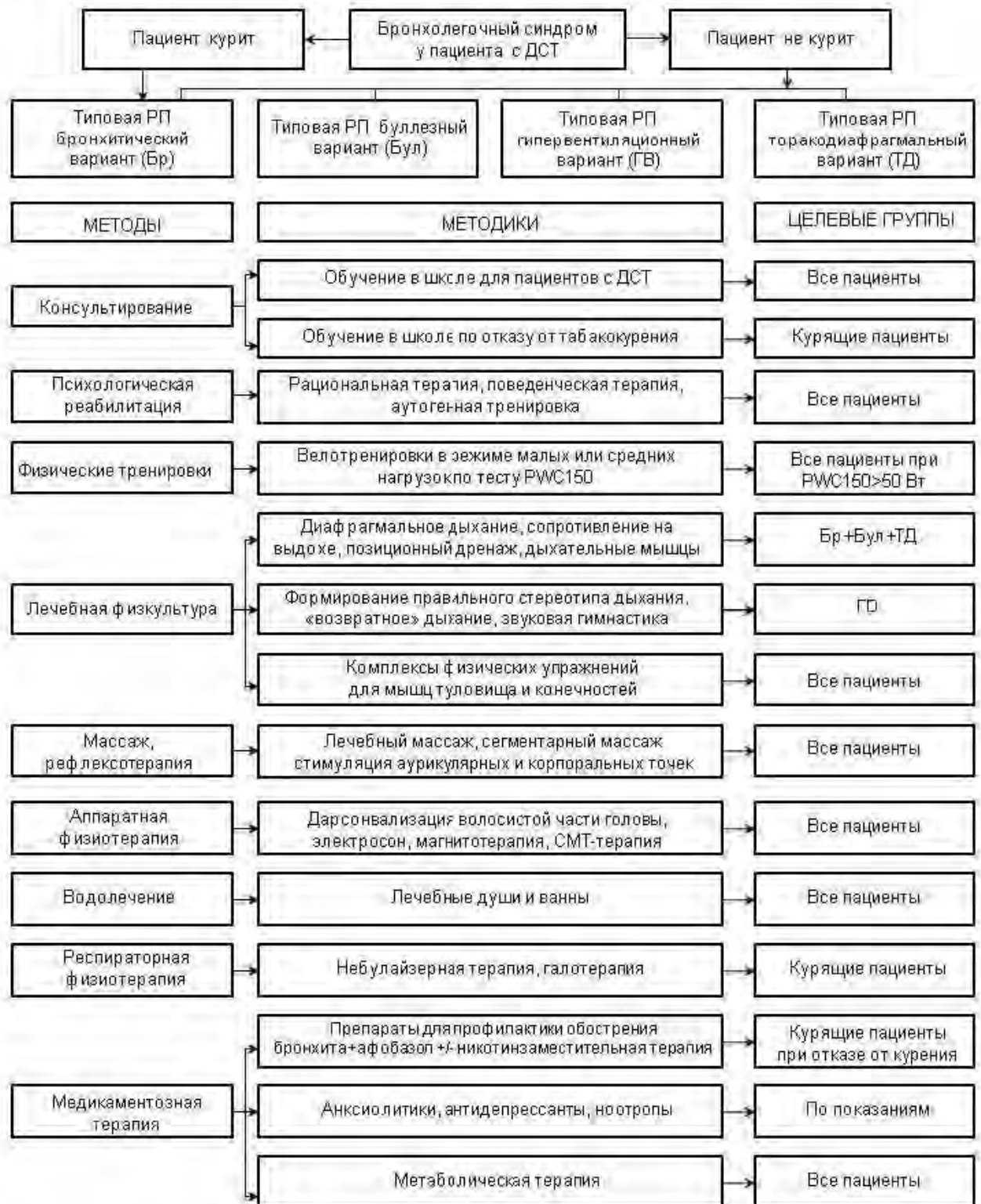


Рисунок 44 - Алгоритм выбора методов и методик реабилитационного процесса у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома при ДСТ

На основании общего алгоритма были разработаны типовые реабилитационные программы для каждого варианта бронхолегочного синдрома (приложения А, Б, В, Г).

Реабилитационные мероприятия при бронхитическом варианте

Типовая реабилитационная программа для курящих пациентов с ДСТ представлена в приложении А.

Выбор метода отказа от курения осуществлялся при индивидуальном консультировании пациента согласно методическим рекомендациям и программам на основании оценки степени никотиновой зависимости [73, 122, 154]. Программа по отказу от курения длилась 6 месяцев, из которых первые три месяца (12 недель) составляла курсовая часть программы, проводимая в центре ДСТ. Во время повторных визитов проводилось измерение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе, выполнялись спирометрия или пикфлоуметрия, анализировался дневник симптомов отмены, уточнялась дальнейшая стратегия поведения пациента.

Программа школы здоровья для пациентов с ДСТ помимо пяти основных тем включала три дополнительных занятия по 45 минут:

1. Табакокурение как фактор риска развития заболеваний. Механизмы повреждающего действия компонентов табачного дыма на органы и системы. Механизмы формирования никотиновой зависимости.

2. Современные подходы к лечению табакокурения. Сравнительная эффективность методов. Стратегия поведения при отказе от курения. Краткосрочные и долгосрочные результаты отказа от табакокурения.

3. Роль острого и хронического стресса в формировании привычки к курению. Возможности коррекции управляемых стрессоров. Основные симптомы отмены при отказе от курения, способы их распознавания и коррекции.

Объем предоставляемой информации и порядок изложения тем определялся индивидуально для каждой группы с учетом мотивации пациентов к курению и отказу от курения, степени никотиновой зависимости и психологических особенностей личности [157].

При определении режима дня и двигательной активности придерживались общих рекомендаций, но оговаривали необходимость сознательного избегания ситуаций, провоцирующих курение, в том числе не рекомендовали в течение первого месяца программы посещать места, где курение разрешено без ограничений.

При формировании стереотипа здорового питания также требовалось учитывать эффекты отказа от курения: усиление аппетита, риск переедания за счет увеличения в рационе легкоусвояемых углеводов и жиров. Пациентам предлагали особое внимание уделить режиму питания, обучали навыку подсчета калорийности продуктов и ведению пищевого дневника, объясняли психологическую зависимость между эмоциональным состоянием и пищевыми привычками.

Особое значение в процессе отказа от курения уделялось психологической реабилитации, которая проводилась как во время индивидуального консультирования, так и при групповых занятиях с психотерапевтом. Основной методикой, которая использовалась при работе с курящими пациентами, являлась поведенческая терапия. В ходе терапии пациент определял свое отношение к курению, устанавливал цели отказа от курения, анализировал преимущества и вред отказа от курения и его продолжения. Врач помогал пациенту переустановить сигналы, приводящие к курению, подготовиться к симптомам отмены, вместе с пациентом разрабатывал стратегию поведения некурящего человека. В программу психологической реабилитации входило также обучение аутотренингу и релаксирующим техникам [131].

Физические тренировки осуществлялись в соответствии с общими принципами, интенсивность нагрузок определялась функциональным реабилитационным классом и результатами велоэргометрического теста. Учитывалось, что в период полного отказа от курения может потребоваться коррекция нагрузок в связи с временным ухудшением вентиляционных показателей в случае развития обострения хронического бронхита.

Помимо комплексов лечебной физкультуры, которые традиционно используются у пациентов с ДСТ при сколиозе, плоскостопии, варикозной болезни, гипермобильности суставов и т.д., особое внимание уделялось дыхательной гимнастике. Комплексы дыхательных упражнений включали в себя статическое и динамическое диафрагмальное дыхание, упражнения с сопротивлением на выдохе, упражнения, улучшающие дренаж бронхов, а также упражнения для увеличения силы и выносливости дыхательных мышц. При дыхательной гимнастике использовались дыхательные тренажеры (аппарат Фролова, флаттер, дыхательные тренажеры Threshold PEP и Threshold IMT).

Комплексное применение лечебного массажа, рефлексотерапии, физиотерапии и водолечения позволяло восстановить баланс в работе вегетативной нервной системы, нормализовать сосудистый тонус, уменьшить выраженность функциональных расстройств. Выбор конкретной методики определялся индивидуально в зависимости от вида психоэмоциональных и вегетативных нарушений с учетом особенностей проявлений ДСТ со стороны различных органов и систем. Вегетостабилизирующие методики традиционно использовались при реабилитации пациентов с ДСТ, но они оказались особенно важны для профилактики и купирования психовегетативных нарушений в период отказа от курения.

Медикаментозная терапия при бронхитическом варианте назначалась в виде традиционных курсов метаболической терапии, кроме того, на период отказа от курения рекомендовались препараты для профилактики обострения хронического бронхита (формотерол, ацетилцистеин) и коррекции тревожных расстройств (афобазол) в течение первых четырех недель программы. В тех случаях, когда методом отказа от курения была выбрана никотинзаместительная терапия, назначались пластыри и жевательные резинки Никоретте по индивидуальной схеме [73, 126].

Реабилитационные мероприятия при буллезном варианте

Буллезный вариант бронхолегочного синдрома диагностировался у пациентов с ДСТ в двух ситуациях: при случайном или целенаправленном

выявлении субплевральных булл при рентгенологическом исследовании либо в результате направления в центр ДСТ после выписки из стационара, где проводилось хирургическое вмешательство по поводу эпизода первичного спонтанного пневмоторакса. Принципы построения реабилитационных программ при этом не менялись, однако учитывался характер и сроки проведения хирургического вмешательства и риск возникновения послеоперационных осложнений. Перед включением в реабилитационный этап исследования пациенты проходили тщательное обследование для исключения вторичного характера выявленных изменений.

Типовая реабилитационная программа для пациентов с буллезным вариантом ДСТ представлена в приложении Б.

При индивидуальном консультировании и обучении в школе ДСТ пациентам подробно объясняли характер изменений, выявленных при рентгенологическом исследовании, обсуждали варианты течения буллезной эмфиземы, факторы риска развития неотложных состояний и возможности лечения. Подчеркивалось значение курения как одного из основных экзогенных факторов риска. При обсуждении режима дня и характера двигательной активности с пациентами оговаривали недопустимость нагрузок рывкового характера и уточняли все варианты деятельности пациента, при которых может присутствовать данный вид нагрузок (тяжелая атлетика, подтягивания, отжимания, подъем тяжести в быту, ныряние с аквалангом, авиаспорт, авиаперелеты). Психологическая реабилитация также базировалась на методиках рациональной психотерапии, основной задачей которой было сформировать у пациента адекватную картину болезни и повысить готовность сотрудничества с врачом.

Методы физической реабилитации в целом не отличались от методов, используемых при бронхитическом варианте. В случае сохранения болевого синдрома либо формирования келоидного рубца после хирургического вмешательства использовались соответствующие методики аппаратной физиотерапии.

Реабилитационные мероприятия при гипервентиляционном варианте

Типовая реабилитационная программа для пациентов с буллезным вариантом ДСТ представлена в приложении В.

Пациенты с гипервентиляционным вариантом, несмотря на наличие психоэмоциональных проблем, демонстрировали высокую готовность к сотрудничеству с врачом при гармоничной внутренней картине болезни, что обуславливало высокие значения реабилитационного потенциала. Психологическая реабилитация в сочетании с комплексным применением вегетокорригирующих методов позволяли достаточно быстро устранить или значительно уменьшить частоту и выраженность симптомов гипервентиляции. Однако без адекватного психотерапевтического лечения риск возобновления симптомов, связанных с психоэмоциональными нарушениями и вегетативной дисфункцией, оставался очень высоким, поэтому оптимальной тактикой ведения большинства пациентов после завершения курса реабилитации являлось продолжение наблюдения психотерапевта, в том числе с использованием методов фармакотерапии.

Консультирование пациентов с гипервентиляционным вариантом бронхолегочного синдрома, по сути, представляло собой метод малой психиатрии и в ряде случаев позволяло добиться значительного клинического эффекта уже после первой встречи с пациентом. Особенностью консультирования являлась необходимость представить комплексную картину болезни, объяснить связь отдельных симптомов с преморбидным фоном, которым, в данном случае, является ДСТ. Опыт показывает, что купирование одного симптома, пусть даже такого тягостного, как гипервентиляция, не решает всех медицинских и психологических проблем пациента, поэтому при работе с этой группой подчеркивалась необходимость непрерывно-курсовой реабилитации как профилактики «рецидива» тех или иных неврозоподобных симптомов.

Режим дня, характер двигательной активности, организация здорового питания позиционировались как важнейшая составная часть реабилитационного

процесса, дисциплинирующая пациента и мотивирующая его на активную жизненную позицию в отношении своего здоровья.

Основой реабилитационного процесса являлись методы психологической реабилитации с использованием элементов рациональной терапии, поведенческой терапии, аутогенных тренировок и дыхательно-релаксационного тренинга.

Физические тренировки осуществлялись по общим принципам с некоторым ограничением интенсивности нагрузок на начальных этапах. Пациентам рекомендовали самостоятельно контролировать частоту и глубину дыхания, использовать приемы диафрагмального дыхания. Физические нагрузки крайне редко провоцировали приступы гипервентиляции, однако методистов кабинета ЛФК предупреждали о такой возможности и обучали методам купирования приступа.

Особое внимание уделялось методам дыхательной гимнастики, целью которой было формирование правильного стереотипа дыхания, в том числе при появлении симптомов гипервентиляции. Пациентов обучали навыкам контролируемого дыхания, диафрагмальному дыханию, использованию приема возвратного дыхания, звуковой гимнастике. Упражнения дыхательной гимнастики рекомендовали повторять 2-3 раза в день в домашних условиях как минимум в течение месяца, далее по необходимости.

Методы рефлексотерапии, аппаратной физиотерапии и водолечения были направлены на коррекцию вегетативной дисфункции и улучшение эмоционального состояния пациентов. Медикаментозная терапия помимо курсов метаболической терапии предполагала назначение антиадренергических и психофармакологических препаратов по индивидуальным показаниям.

Реабилитационные мероприятия при торакодифрагмальном варианте

Типовая реабилитационная программа для пациентов с торакодифрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ представлена в приложении Г.

Деформации грудной клетки и позвоночника при гипотрофии и гипотонии скелетных мышц являются одним из основных признаков ДСТ, поэтому

мероприятия по их коррекции включались во все варианты реабилитационных программ. При торакодифрагмальном варианте бронхолегочного синдрома ведущим симптомом поражения легких являются рестриктивные вентиляционные нарушения и тенденция к формированию легочной гипертензии. При консультировании пациентам подробно объясняли сущность имеющихся у них костно-мышечных нарушений и их связь с другими проявлениями ДСТ, представляли возможные варианты течения, методы коррекции, ближайший и отдаленный прогноз. Подчеркивалась связь патологии опорно-двигательного аппарата с патологией внутренних органов, возможность компенсации изменений и профилактики осложнений при соблюдении врачебных мероприятий. Подчеркивалась необходимость полноценного и сбалансированного питания с достаточным количеством белка. При проявлениях трофологической недостаточности проводилось обследование у гастроэнтеролога для выявления структурно-функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Особым направлением консультирования, продолжающимся затем при проведении психологической реабилитации, являлась коррекция дисморфофобии, которая ярко проявлялась в этой группе пациентов и приводила к социальной дезадаптации (пациенты стесняются раздеваться при окружающих, не посещают бассейн, пляж, тренажерный зал, ограничивают контакты со сверстниками и т.д.).

Физическая реабилитация в виде расширения режима двигательной активности, физических тренировок и лечебной физкультуры являлась основным реабилитационным методом, которому уделялось очень большое внимание. Пациентов настраивали на то, что физическая реабилитация должна быть непрерывной и продолжаться на домашнем этапе после прохождения курсов реабилитации в центре ДСТ, желательно, под руководством индивидуального тренера. В комплексы лечебной физкультуры в обязательном порядке включали дыхательную гимнастику. Возможности физической реабилитации расширялись за счет применения методов мануальной терапии и механотерапии с биологической обратной связью, показания для которых определялись врачами-

ортопедами и вертебрологами. Большое внимание уделялось различным вариантам лечебного массажа, рефлексотерапии, водолечения. Медикаментозная терапия предполагала назначение стандартных курсов метаболической терапии.

6.5. Реализация реабилитационных программ и оценка их эффективности [42, 80, 161]

Эффективность индивидуальной реабилитационной программы для каждого пациента оценивалась после двух курсов медицинской реабилитации в центре ДСТ, т.е. через 12 месяцев после включения пациентов в реабилитационный этап исследования. Полностью завершили два курса реабилитации 77,6% участников (n=135). Распределение пациентов с ДСТ, завершивших два курса реабилитационной программы, в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома приведено в таблице 46. Как следует из данных таблицы, количество выбывших участников не имело значимых гендерных различий, а также не зависело от клинических вариантов бронхолегочного синдрома.

Таблица 46 - Распределение пациентов с ДСТ, завершивших два курса реабилитационной программы, в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома

	Включено в программу (n=174)				Завершили программу (n=135)			
	Бр	Бул	ГВ	ТД	Бр	Бул	ГВ	ТД
Мужчины, n(%)	48 (85,7)	57 (89,5)	7 (28)	26 (86,6)	33 (84,6)	47 (95,6)	4 (19)	18 (81,8)
Женщины, n(%)	8 (14,3)	6 (10,5)	18 (72)	4 (13,4)	6 (15,4)	6 (4,4)	17 (81)	4 (18,2)
Всего, n(%)	56 (100)	63 (100)	25 (100)	30 (100)	39 (100)	53 (100)	21 (100)	22 (100)

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

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

Вторичные цели:

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

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

Качество жизни пациентов с ДСТ являлось первичной конечной точкой определения эффективности реабилитационных программ. Как следует из данных рисунка 45, улучшение качества жизни было зарегистрировано как для параметров психологического компонента здоровья, так и для параметров физического компонента здоровья. Увеличение жизненной активности и социальной адаптации пациента, а также улучшение его эмоционального состояния и психического здоровья привело к значимому увеличению параметра психологического компонента здоровья. Оценка физического компонента здоровья улучшилась за счет увеличения физической активности, снижения ограничений жизнедеятельности, обусловленных плохой переносимостью физических нагрузок, купирования болевых синдромов и более позитивного восприятия собственного здоровья в целом.



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

Рисунок 45 - Сравнительная характеристика параметров качества жизни поопроснику SF-36 для пациентов с ДСТ до и после реабилитации

Реабилитационные программы влияли на все параметры качества жизни, однако, величины прироста средних значений балльной оценки параметров физического и психологического здоровья имели различия. Наиболее значимый прирост средних значений отмечался для параметров психического здоровья (+40 баллов), жизненной активности (+23 балла), ролевого эмоционального функционирования (+25 баллов) и социального функционирования (+21 балл), т.е. для параметров психологического компонента здоровья. Параметры физического компонента здоровья увеличивались в меньшей степени, их прирост колебался от +7 баллов для параметра общего восприятия здоровья до +19 баллов для параметра интенсивности болевых ощущений. Таким образом, коррекция психоэмоциональных нарушений и улучшение социальной адаптации пациентов с ДСТ, достигались в относительно короткие сроки и приводили к существенному улучшению качества жизни пациентов уже в ближайшем периоде наблюдения. Воздействие на физический компонент здоровья лимитировалось необратимыми

структурными изменениями со стороны различных органов и систем и предполагало более длительный период наблюдения, однако и для физического здоровья в ходе реабилитации были получены значимые положительные эффекты.

Параметры качества жизни и их динамика в ходе реабилитации у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома имели определенные отличия. Для пациентов с бронхитическим вариантом до начала реабилитации было характерно снижение качества жизни по шкалам «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и «психическое здоровье» при практически не измененных показателях по шкалам «общее восприятие здоровья» и «социальное функционирование» (рисунок 46).

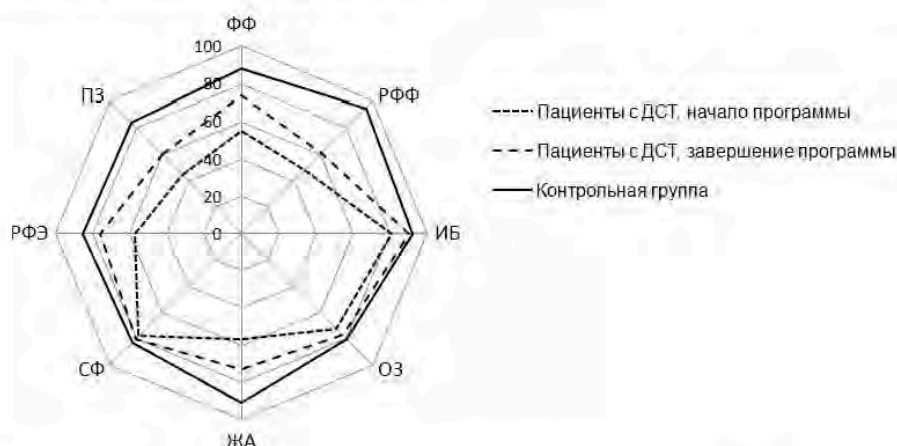


Рисунок 46 - Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с бронхитическим вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

Полученные данные соответствовали клинко-патогенетической характеристике группы, согласно которой интенсивное курение пациентов с определенными психоэмоциональными нарушениями улучшало социальную адаптацию, но приводило к формированию хронической легочной патологии с типичной субъективной и объективной симптоматикой. После проведения реабилитационной программы у пациентов наблюдалось равномерное улучшение параметров качества жизни без снижения степени социального функционирования.

Среди пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома также было много курильщиков, однако средние показатели качества жизни определялись, в большей степени, фактом перенесенного спонтанного пневмоторакса, который был ранее зарегистрирован у 45 из 63 пациентов группы (рисунок 47).

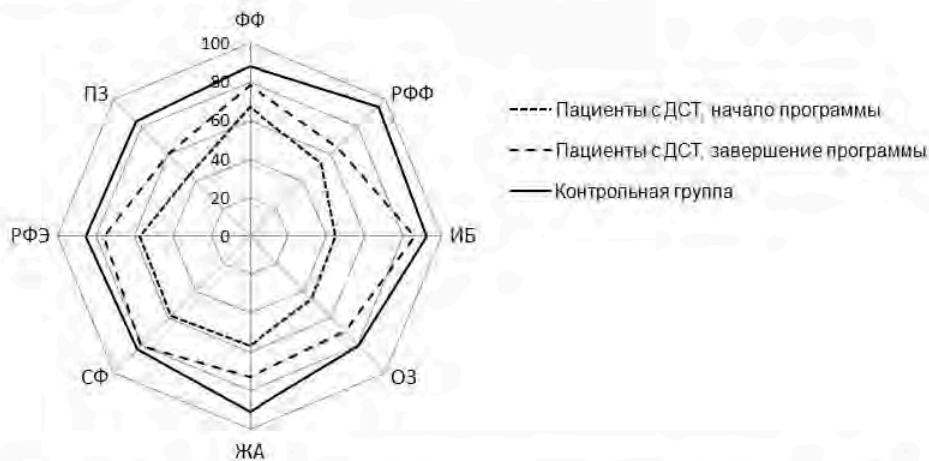


Рисунок 47 - Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

Часть пациентов с перенесенным спонтанным пневмотораксом до начала реабилитации отмечала болевые ощущения в области грудной клетки при дыхании и движении, связывая их с хирургическим вмешательством. После завершения программы значения по шкале «интенсивность боли» практически не отличались от показателей контрольной группы. В ходе реабилитации значительно улучшились показатели качества жизни, отражающие параметры физического здоровья: физическое функционирование и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, увеличилась физическая активность пациентов. Прирост по показателям, характеризующим психологический компонент здоровья, был менее выражен и в ряде случаев не имел статистической значимости.

Качество жизни пациентов с гипервентиляционным вариантом отличалось низкими показателями по всем шкалам психологического компонента здоровья и выраженным снижением показателя общего восприятия здоровья при

относительно сохранных показателей физического здоровья (рисунок 48).

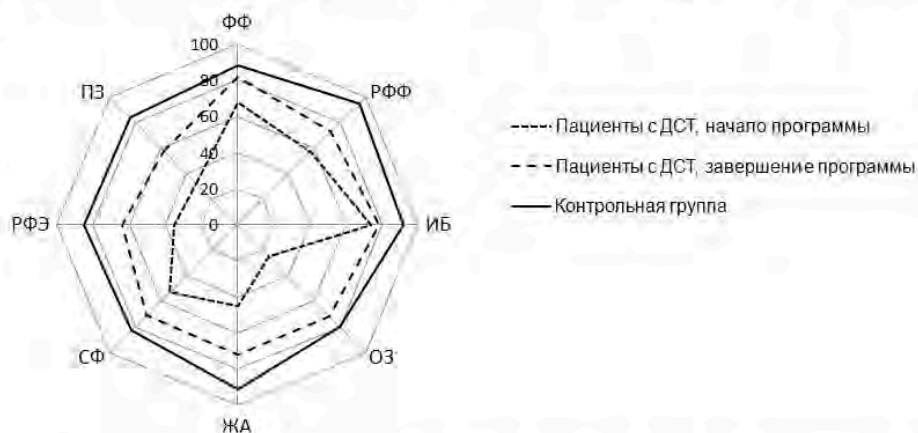


Рисунок 48 - Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с гипервентиляционным вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

Показатели психического здоровья и эмоционального функционирования при гипервентиляционных проявлениях были самыми низкими среди всех пациентов с ДСТ. Однако в ходе реабилитации для этой группы пациентов было получено и самое значительное улучшение качества жизни, приближающееся к показателям контрольной группы.

У пациентов с торакодифрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома были отмечены самые низкие показатели физического здоровья по шкале «физическое функционирование» и «ролевое физическое функционирование» (рисунок 49). Часть пациентов беспокоили болевые ощущения, связанные с дегенеративно-воспалительными изменениями опорно-двигательного аппарата. Отмечалось снижение жизненной активности и социальной функции, негативное общее восприятие здоровья. Снижение качества жизни в данной группе пациентов в большей степени объяснялось выраженным характером диспластических проявлений за счет деформаций грудной клетки и позвоночника, слабого развития скелетных мышц и общей детренированности пациентов. Несомненный вклад в снижение толерантности к нагрузкам внесли вентиляционные нарушения по рестриктивному типу, зарегистрированные у части пациентов.

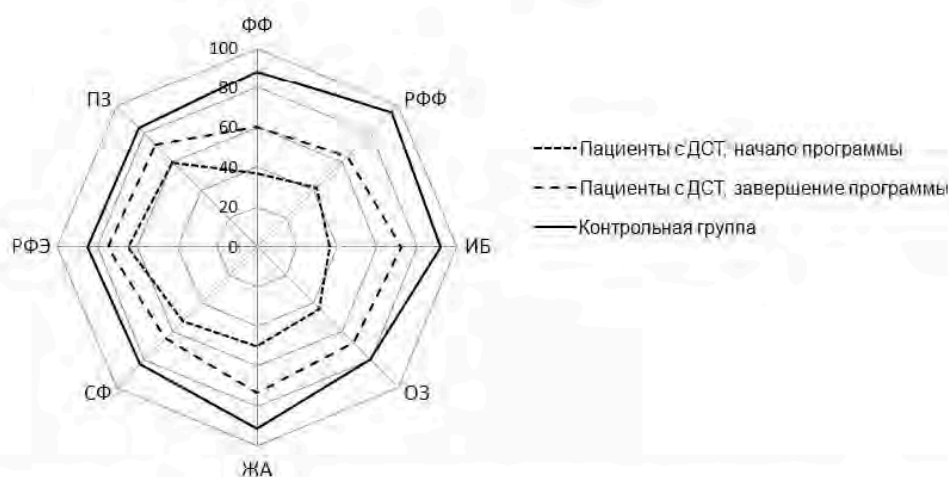


Рисунок 49 - Параметры качества жизни по опроснику SF-36 для пациентов с торакодиафрагмальным вариантом бронхолегочного синдрома до и после реабилитации

После завершения программы значимый прирост показателей качества жизни был отмечен по всем шкалам опросника, в том числе и по шкалам физического компонента здоровья. Пациенты реже беспокоили болевые ощущения, увеличилась жизненная активность, существенно улучшилось общее восприятие здоровья.

Таким образом, качество жизни пациентов определялось особенностями проявлений ДСТ, в том числе клиническим вариантом бронхолегочного синдрома и при дифференцированном проведении реабилитационных программ физический и психологический компоненты здоровья могли быть существенно улучшены.

Отказ от курения являлся важнейшей целью курса реабилитационной программы для пациентов с любым вариантом бронхолегочного синдрома. Всего в течение 12 месяцев наблюдалось 87 курящих пациентов, из них 44,9% (n=39) были отнесены к бронхитическому варианту, 34,4% (n=30) к буллезному варианту, 9,2% (n=8) к гипервентиляционному варианту и 11,5% (n=10) к торакодиафрагмальному варианту. Первый реабилитационный курс все курящие пациенты проходили в соответствии с типовой программой для бронхитического варианта.

Выбор метода отказа от курения определялся при анализе курительного статуса пациента, прежде всего, степени никотиновой зависимости. Применение никотинзаместительных препаратов было рекомендовано 19,5% (n=17) участников, имевших высокую или среднюю степень зависимости. В остальных случаях рекомендовался одномоментный отказ от курения либо постепенное снижение интенсивности курения без использования никотинзаместительной терапии. Всем пациентам в период отказа от курения было предложено применять препараты для профилактики обострения хронического бронхита.

Результаты программы по отказу от курения оценивались по следующим критериям: полный отказ от курения, снижение интенсивности курения на 30% и более и снижение интенсивности курения менее чем на 30%. Как следует из данных таблицы 47, через 12 месяцев после включения в программу полностью отказались от курения 65,5% пациентов с ДСТ (n=57), существенно снизили интенсивность курения 21,8% пациентов (n=19), при этом 12,5% (n=11) снизили интенсивность курения менее чем на 30% от исходного уровня.

Таблица 47 - Результаты программы по преодолению курения табака у лиц с ДСТ в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома, n (%)

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

Пациенты с буллезным, гипервентиляционным и торакодифрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома демонстрировали более высокую степень мотивации и более охотно отказывались от курения. Пациенты с бронхитическим вариантом полностью отказались от курения лишь в половине случаев, что объясняется исходно более высокими показателями индекса курения и степени никотиновой зависимости.

Динамика физической работоспособности оценивалась по количеству лиц с низкой (PWC150 менее 50 Вт), средней (PWC150 50-100 Вт) и высокой физической работоспособностью (PWC150 более 100 Вт). При включении в программу случаев низкой физической работоспособности выявлено не было, количество пациентов со средними показателями колебалось от 49% до 73% в зависимости от варианта бронхолегочного синдрома, а доля пациентов с высокой физической работоспособностью составляла, соответственно, от 27% до 51%. Как следует из данных рисунка 50 увеличение физической работоспособности через 12 месяцев реабилитации наблюдалось при всех вариантах бронхолегочного синдрома. Для всех вариантов различия были статистически значимыми ($p(\varphi) < 0,001$). Наибольший прирост (40-50%) был зарегистрирован для пациентов с бронхитическим и торакодифрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома.

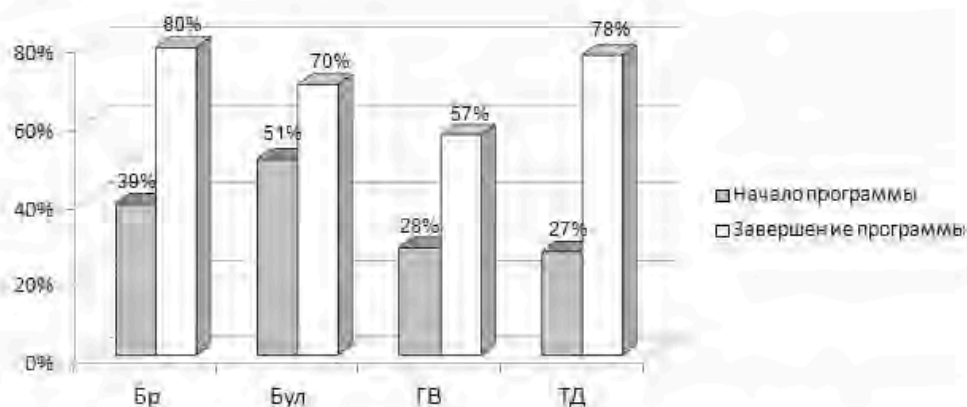


Рисунок 50 - Доля лиц с высокой физической работоспособностью по результатам теста PWC150 до и после реабилитации в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома

В программе реабилитации принимали участие 53 пациента с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома, из них 45 пациентов (39 мужчин и 6 женщин) перенесли в прошлом эпизод первичного спонтанного пневмоторакса. Пациенты были направлены в центр ДСТ врачами отделения торакальной хирургии, где пациентам оказывалось хирургическое пособие, поэтому в большинстве случаев ($n=38$) пациенты поступали в течение года после эпизода СП, когда риск рецидива особенно высок. Первый (единственный) эпизод СП был

зарегистрирован у 62,2% пациентов ($n=28$), рецидив СП со стороны предыдущего эпизода у 17,8% пациентов ($n=8$), рецидив с контрлатеральной стороны у 20% пациентов ($n=9$). Консервативное хирургическое лечение без индукции плевродеза было проведено в 49% случаев ($n=22$), радикальное лечение с индукцией плевродеза – в 51% случаев ($n=23$).

Основным показателем, позволяющим оценить эффективность программы реабилитации для пациентов с буллезным вариантом, являлся риск возникновения новых эпизодов СП в течение года наблюдения в сопоставимых группах больных. Данные о количестве рецидивов за время проведения реабилитационной программы сопоставлялись с данными 70 случайно выбранных пациентов с буллезной эмфиземой (34 пациента после СП, 36 пациентов с буллами по данным КТВР без СП), обследованных нами ранее, но, по каким-либо причинам, отказавшимся от участия в программе реабилитации.

Среди пациентов реабилитационной группы без первичного СП в анамнезе, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного нового эпизода СП. В группе сравнения было зафиксировано четыре случая СП (11,1%).

Среди пациентов, перенесших ранее эпизод СП и проходивших реабилитацию в течение года, за время наблюдения произошло два рецидива первичного СП, а в группе, отказавшейся от реабилитации, было зарегистрировано семь рецидивов (0,04% и 20,6% соответственно, $p(\phi) < 0,005$). Отметим, что по данным литературы, риск рецидива СП в течение года после первого эпизода составляет около 30%.

Среди всех пациентов, которым ранее было проведено радикальное хирургическое лечение с индукцией плевродеза, не было зарегистрировано ни одного рецидива СП со стороны предшествующего эпизода. Однако у пациентов, которые не участвовали в программе, было два эпизода СП с противоположной стороны. У пациентов, которым индукция плевродеза не проводилась, в реабилитационной группе произошло два рецидива СП на той же стороне, а в группе сравнения четыре рецидива СП на той же стороне и один эпизод на

противоположной стороне. Полученные нами данные достаточно убедительно свидетельствуют о влиянии реабилитационной программы на риск развития первичного СП у пациента с буллезной эмфиземой на фоне ДСТ.

Влияние реабилитационного процесса на вегетативный тонус и психоэмоциональное состояние пациентов оценивалось по динамическим изменениям субъективных и объективных симптомов по опроснику Вейна, коэффициенту Хильденбранта, показателей личностной и реактивной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина, показателей HADS-A и HADS-D госпитальной шкалы тревоги и депрессии, тесту САН и комплаентности пациентов по шкале Мориски-Грин (таблица 48).

Таблица 48 - Частота встречаемости психовегетативных синдромов у пациентов с ДСТ до и после реабилитации, %

Синдром (методика с оценкой в баллах) ¹	Бр		Бул		ГВ		ТД	
	До n=56	После n=39	До n=63	После n=53	До n=25	После n=21	До n=30	После n=22
Дистония, субъективно (ОВ менее 15)	51,8	30,8* ²	38,1	18,9*	88,0	61,9*	46,7	22,7*
Дистония, объективно (ОВ менее 25)	46,4	28,2*	28,6	15,1*	72,0	47,6*	40,0	18,2*
Симпатикотония (КХ более 4,9)	33,9	17,9*	27,0	13,2*	64,0	38,1*	26,7	9,1*
Ваготония (КХ менее 2,8)	10,7	10,3	12,7	5,7	8,0	9,5	6,7	9,1
Субклиническая тревога (HADS-A)	48,2	25,6*	23,8	13,2	72,0	38,1*	20,0	4,5*
Значимая тревога (HADS-A)	16,1	2,6*	4,8	0,0	28,0	9,5*	0,0	0,0
Субклиническая депрессия (HADS-D)	21,4	5,1*	17,5	5,7*	20,0	14,3	3,3	0,0
Значимая депрессия (HADS-D)	3,6	0,0	0,0	0,0	8,0	0,0	0,0	0,0
Личностная тревожность (СХ более 30)	55,4	41,0	31,7	26,4	92,0	85,7	33,3	27,3
Реактивная тревожность (СХ более 30)	71,4	51,3*	50,8	22,6*	92,0	57,1*	40,0	13,6*
САН менее 5 баллов	23,2	10,3*	15,9	5,7*	60,0	28,6*	33,3	13,6*
Низкая комплаентность (МГ менее 4)	66,1	15,4*	66,7	20,8*	36,0	19,0	76,7	36,4*
* - Статистически значимо по сравнению с аналогичным показателем до реабилитации ($p(\varphi) < 0,05$)								
Примечание - Здесь и далее: ОВ – опросник Вейна; КХ – коэффициент Хильденбранта; HADS-A – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (тревога); HADS-D – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (депрессия); СХ – опросник Спилбергера-Ханина, САН – шкала «Самочувствие, Активность, Настроение»; МГ – шкала оценки комплаентности Мориски-Грин								

Положительное влияние реабилитационных программ на состояние психовегетативного статуса у пациентов с ДСТ было ожидаемо и неоднократно

демонстрировалось ранее. В нашем исследовании также было получено уменьшение выраженности субъективных и объективных проявлений вегетативной дисфункции, преимущественно за счет симпатикотонии, при всех клинических вариантах бронхолегочного синдрома. Проявления повышенного тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы изменялись в меньшей степени, не имея статистической значимости.

Тревожно-депрессивные расстройства были в большей степени характерны для бронхитического и гипервентиляционного вариантов, поэтому именно в этих подгруппах пациентов было зарегистрировано статистически значимое снижение частоты встречаемости субклинических и клинически значимых форм тревоги и депрессии по опроснику HADS. Так для бронхитического варианта уровень субклинической тревоги по HADS-A снизился с 48,2% до 25,6% соответственно ($p(\varphi) < 0,01$), а клинически значимой тревоги с 16,1% до 2,6% соответственно ($p(\varphi) < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась и для показателя «субклиническая депрессия» по HADS-D. Клинически значимая депрессия во всех группах пациентов наблюдалась значительно реже.

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина также значимо снижался во всех группах пациентов. В то же время уровень личностной тревожности оставался неизменным, по-видимому, данный показатель является более стойкой характеристикой личности пациента и его коррекция требует более интенсивных и продолжительных лечебных мероприятий. У всех пациентов было зафиксировано значимое увеличение среднего балла по шкале САН, что хорошо коррелирует с улучшением показателей качества жизни. Повышение приверженности к выполнению врачебных назначений было отмечено во всех группах пациентов. У пациентов с гипервентиляционным вариантом данное повышение не имело статистической значимости, что, по-видимому, связано с изначально достаточно высоким уровнем комплайенса.

Для оценки влияния реабилитационных программ на изменение функционального класса пациентов анализировались частота встречаемости

клинико-функциональных составляющих бронхолегочного синдрома до начала программы и после ее завершения (таблица 49).

Таблица 49 - Частота встречаемости клинико-функциональных составляющих бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ до и после реабилитации, %

Показатель	Бр		Бул		ГВ		ТД	
	До n=56	После n=39	До n=63	После n=53	До n=25	После n=21	До n=30	После n=22
Продуктивный кашель	100	56,4*	39,7	22,6*	8,0	0,0	46,3	22,7
Гипервентиляционный синдром	3,6	0,0	0,0	0,0	100	66,7*	0,0	0,0
Одышка по MRC более одного балла	39,3	20,5*	15,9	7,5	44,0	23,8	50,0	22,7*
Обструктивный синдром (спирометрия)	33,9	12,8*	30,2	15,1*	8,0	0,0	26,7	18,2
Слабость дыхательных мышц	7,1	53,1	0,0	0,0	0,0	0,0	23,3	9,1
Легочная гипертензия	3,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	4,5
* - Статистически значимо по сравнению с аналогичным показателем до реабилитации ($p(\varphi)<0,05$)								

Наиболее значимые изменения показателей были получены для бронхитического и буллезного вариантов бронхолегочного синдрома, что, с нашей точки зрения, было связано с большим количеством курильщиков в обеих подгруппах, которые в ходе реабилитации отказались от курения. Так для пациентов с бронхитическим вариантом доля лиц, полностью отказавшихся от курения, составила 51,3%, при этом частота выявления симптома «продуктивный кашель» снизилась со 100% до 56,4% ($p(\varphi)<0,001$), а частота выявления бронхообструктивного синдрома по данным спирометрии с 33,9% до 12,8% ($p(\varphi)<0,01$) до и после реабилитации соответственно. Аналогичные изменения были зарегистрированы для буллезного варианта, где отказалось от курения 73% пациентов. Поскольку анамнез курения и выраженность хронического бронхита у пациентов с буллезным вариантом были меньше, чем с бронхитическим, степень улучшения показателей в ходе реабилитации также была меньше, сохраняя, тем не менее, статистическую значимость.

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

Итоговая оценка эффективности реабилитационной программы в отношении степени функциональных нарушений (функционального класса) пациентов приведена в таблице 50. Исходно у пациентов с ДСТ не было отмечено выраженных и значительных функциональных нарушений, во всех группах преобладали варианты с легким нарушением функции (ФК1). У пациентов, перенесших спонтанный пневмоторакс, и в группе пациентов с торакодифрагмальным синдромом частота диагностики второго и третьего функциональных классов была выше, чем при других вариантах, достигая 40%. Четвертый функциональный класс не был диагностирован ни в одном случае.

Таблица 50 - Функциональные классы пациентов с ДСТ до и после реабилитации, n (%)

	Бр		Бул		ГВ		ТД	
	До n=56	После n=39	До n=63	После n=53	До n=25	После n=21	До n=30	После n=22
ФК 0	6 (10,7)	26 (66,7)*	14 (22,2)	36 (67,9)*	11 (44,0)	15 (71,4)*	5 (16,7)	8 (36,4)*
ФК 1	43 (76,8)	9 (23,0)*	36 (57,1)	12 (22,7)*	11 (44,0)	6 (28,6)	12 (40,0)	9 (40,9)
ФК 2	5 (8,9)	3 (7,7)	11 (17,5)	5 (9,4)	3 (12,0)	0 (0,0)*	8 (26,6)	3 (13,6)
ФК 3	2 (3,6)	1 (2,6)	2 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (16,7)	2 (9,1)
* - Статистически значимо по сравнению с аналогичным показателем до реабилитации ($p(\varphi) < 0,05$)								

После завершения программы реабилитации у большинства пациентов не было диагностировано функциональных нарушений, преимущественно за счет перехода ФК 1 в ФК 0. Выраженные нарушения диагностировались в единичных случаях и не могли быть подвергнуты корректной математической обработке. Тем

не менее, тенденция к уменьшению выраженности функциональных нарушений наблюдалась при всех вариантах бронхолегочного синдрома.

6.6. Принципы профилактики бронхолегочного синдрома ДСТ

Бронхолегочный синдром является одним из проявлений ДСТ, поэтому мероприятия по его предотвращению базируются на разработанных ранее принципах профилактики ДСТ в целом. В то же время профилактика бронхолегочного синдрома имеет и свои специфические особенности, связанные с необходимостью коррекции факторов риска, послуживших причиной формирования того или иного клинического варианта синдрома.

Общие принципы профилактических программ при ДСТ строятся на традиционном, хотя и достаточно условном, разделении профилактических мероприятий на методы первичной, вторичной и третичной профилактики.

Первичная профилактика – комплекс мероприятий, которые должны предупредить зачатие больного ребёнка. Планирование деторождения включает три основные позиции: оптимальный репродуктивный возраст, отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врождённой патологии, отказ от деторождения в браках с кровными родственниками и между двумя носителями патологического гена. Помимо планирования семьи первичная профилактика предполагает предупреждение вновь возникающих мутаций. Осуществляется это путём жёсткого контроля содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде. Вторичная профилактика предусматривает использование таких мер и способов, которые позволили бы обнаружить и лечить болезнь на ранних стадиях. Задачей третичной профилактики является предупреждение развития осложнений заболеваний.

Методы периконцепционной профилактики ДСТ:

- Медико-генетическое консультирование;
- Фолиевая кислота 400 мкг/день за 3 месяца до планируемой беременности;

- Препараты магния курсами по 6 недель за три месяца до планируемой беременности;
- Прекращение курения;
- Исключение приема алкоголя, наркотических и психотропных веществ;
- Проведение исследования на наличие инфекционных заболеваний;
- Санация очагов хронической инфекции и полости рта;
- Полноценное питание;
- Регулярные умеренные физические упражнения.

Методы перинатальной профилактики ДСТ:

- Фолиевая кислота 400 мкг/день вплоть до 10 недели гестации;
- Препараты магния курсами на 8-14 и 24-30 неделях беременности;
- Консультирование родителей по вскармливанию, рациональному питанию, физическому и гигиеническому воспитанию ребенка;
- Вакцинация;
- Гигиеническая гимнастика, массаж;

Методы постнатальной профилактики ДСТ:

- Комплексное восстановительное лечение (гимнастика, аэробные нагрузки, физиотерапия, психокоррекция, массаж, метаболическая терапия);
- Формирование навыков здорового образа жизни;
- Консультирование по подбору режима двигательной активности;
- Профессиональная ориентация;
- Военно-медицинская экспертиза, медико-социальная экспертиза.

Специфическими особенностями профилактики бронхолегочного синдрома ДСТ, которые целесообразно учитывать при составлении профилактических программ, с нашей точки зрения являются следующие:

- Генеалогический анамнез: спонтанный пневмоторакс, ХОБЛ, кифосколиотическая болезнь у кровных родственников;
- Определение полиморфизма мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 и ММП9;

- Профилактика закуривания, мотивация на отказ от курения, при необходимости медикаментозная поддержка.
- Определение исходного психовегетативного статуса и его коррекция;
- Проведение плановой МСКТ ОГК в возрасте 18 лет. При визуализации булл консультация специалиста по ДСТ и включение в программы реабилитации;
- При возникновении эпизода спонтанного пневмоторакса обязательны проведение МСКТ ОГК, консультация специалиста по ДСТ и включение в программы реабилитации.

Резюме

При реабилитации пациентов с ДСТ существует значительный резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента. Такие критерии как образ жизни, физическая работоспособность, психоэмоциональное состояние и ряд других относятся к модифицируемым факторам, улучшающим реабилитационный прогноз. Выделение клинических вариантов бронхолегочного синдрома у пациентов с ДСТ позволило разработать и апробировать технологию медицинской реабилитации, включающую экспертно-реабилитационную диагностику, определение реабилитационного потенциала, выделение клинореабилитационных групп и составление типовых реабилитационных программ. Нами предложен алгоритм выбора методов и методик реабилитационного процесса у пациентов с различными клиническими вариантами бронхолегочного синдрома. Проведены апробация и оценка эффективности реабилитационных программ, доказано позитивное влияние реабилитации на качество жизни пациентов, а также на критерии, определяющие реабилитационный потенциал и степень функциональных нарушений со стороны респираторной системы. Сформулированы принципы профилактики бронхолегочного синдрома ДСТ.

Глава 7. Обсуждение результатов

Термин «бронхолегочный синдром» появился в первых же работах, посвященных клиническим проявлениям ДСТ, и широко использовался в дальнейшем, однако значение данного понятия до сих пор по-разному интерпретируется исследователями [93]. Неопределенность смыслового наполнения термина в определенной мере отражает отсутствие единого понимания самой концепции ДСТ. Несмотря на ожесточенную полемику, сохраняет актуальность проблема выделения конкретных диагностических критериев ДСТ, использование которых в полной мере соответствовало бы сути концепции, и в то же время было бы удобным в работе врачей первичного звена.

Единство терминологических и классификационных подходов имеет значение не только при проведении научных исследований, но и при составлении клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ДСТ. Так в клинических рекомендациях для взрослых пациентов в качестве признаков ДСТ со стороны бронхолегочной системы рассматриваются определенные структурные изменения воздухопроводящих путей и паренхимы легких (трахеобронхомегалия, трахеобронхиальная дискинезия, буллезная эмфизема) [88]. В то же время в проекте клинических рекомендаций по ДСТ в педиатрической практике в перечень диагностических критериев внесены врожденные пороки и аномалии развития бронхолегочной системы [87]. В результате сложившейся ситуации создается впечатление об относительной редкости и малой значимости проявлений патологии органов дыхания при ДСТ, что соответствующим образом сказывается на содержании рекомендаций по лечению и реабилитации пациентов.

Отсутствие единого понимания проблемы затрудняет популяризацию концепции ДСТ среди специалистов по респираторной медицине. Так, например, буллезная эмфизема у лиц молодого возраста, осложненная первичным спонтанным пневмотораксом, рассматривается как диагностический критерий ДСТ с 90-х годов 20 века, однако этот факт до последнего времени оставался вне

поля зрения врачей-пульмонологов и торакальных хирургов [97]. В определенной степени трудности с признанием концепции ДСТ в респираторной медицине связаны и с отсутствием методологически единых доказательных исследований в этой области.

Особенностью работ, посвященных респираторным проявлениям ДСТ, являлась направленность на регистрацию только тех видов патологии, которые имеют манифестные клинические проявления. Данная тенденция объясняется, прежде всего, отсутствием практики активного выявления поражения органов дыхания у лиц с фенотипическими критериями ДСТ с применением высокочувствительных визуализирующих методов. В отличие от кардиологии, где благодаря эхокардиографии имеются широкие возможности прижизненного изучения морфологии клапанного аппарата и соединительнотканного каркаса сердца у пациентов без явных клинических проявлений заболеваний, статистические данные относительно состояния респираторной системы при ДСТ основываются лишь на показателях обращаемости пациентов за медицинской помощью. Сложившаяся ситуация приводит к закономерному искажению представлений о распространенности патологии органов дыхания при ДСТ, а также к недооценке значимости вклада ДСТ в генез мультифакториальных заболеваний органов дыхания.

Проведенное нами исследование строилось на гипотезе, что бронхолегочный синдром дисплазии соединительной ткани необходимо рассматривать как совокупность клинических и параклинических симптомов, отражающих не только наличие проявлений ДСТ со стороны респираторной системы, но и результат комплексного влияния всех проявлений ДСТ на структуру и функцию органов дыхания. Такой подход к диагностике, с нашей точки зрения, позволил бы на первом этапе оценить состояние органов дыхания у пациента с ДСТ в целом, а при дальнейшей структуризации синдрома с уточнением его клинических вариантов определить возможности индивидуального подхода к терапевтическим мероприятиям. В соответствии с данной гипотезой была сформулирована цель исследования: разработка диагностического подхода и обоснование

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

Для достижения поставленной цели представлялось необходимым провести максимально полную оценку состояния органов дыхания у пациентов с ДСТ, исключив, насколько это возможно, влияние каких-либо приобретенных заболеваний (первый этап исследования). Исходя из данной предпосылки строился дизайн исследования и формулировались критерии включения и невключения.

Из проведенных ранее исследований было известно, что клинические проявления ДСТ начинают формироваться уже в раннем детском возрасте и достигают максимума в период пубертата. В возрасте 25-30 лет, когда процессы созревания и дифференцировки соединительной ткани практически завершены, вероятность появления новых признаков ДСТ существенно уменьшается, а после 40 лет темпы прогрессирования патологических изменений определяются, в большей степени, наличием сопутствующей патологии, чем генетической детерминированностью ДСТ [31]. Исходя из этого, возраст пациентов, включенных в первый этап исследования, составлял 18-22 года.

Протокол первого этапа исследования предполагал оценку частоты встречаемости ДСТ с использованием нескольких диагностических подходов. В целом наши данные не противоречили результатам других исследователей: при анализе информативности клинико-прогностических критериев диагностический порог был достигнут у 20,8% обследованных лиц, при этом в 4,2% случаев ДСТ оценивалась как прогностически неблагоприятная. Частота прогностически неблагоприятной формы ДСТ, в свою очередь, соответствовала частоте встречаемости критериев системной вовлеченности соединительной ткани в соответствии с пересмотренными в 2010 году Гентскими критериями синдрома Марфана [318]. При диагностике наиболее распространенных диспластических синдромов и фенотипов, алгоритм которой приведен в Российских рекомендациях

«Наследственные нарушения соединительной ткани» [88], среди 260 пациентов с ДСТ преобладали «неклассифицируемый фенотип» (16,1%) и «повышенная диспластическая стигматизация» (29,7%), при этом не было выявлено значимой корреляции между определенным диспластическим синдромом/фенотипом и прогностической значимостью выявленных признаков.

Вопреки ожиданиям, при сравнении результатов диагностики ДСТ в соответствии с различными диагностическими подходами мы не получили каких-либо существенных количественных отличий. Различные системы диагностики не противоречили, а, скорее, дополняли друг друга, добавляя новую информацию об изучаемой выборке. Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ, разумеется, не эквивалентна частоте встречаемости самой ДСТ, однако убедительно свидетельствует о значительном генетическом грузе этого состояния для изучаемой популяции. Гентские критерии диагностики системной вовлеченности соединительной ткани выделяют группу пациентов, угрожаемых по манифестации самого грозного проявления ДСТ – расширению или расслоению корня аорты. В отличие от фундаментального характера задач выделения отдельных синдромов и фенотипов, предположительно объединенных общим генетическим дефектом, выделение групп пациентов по прогностическому признаку имеет скорее прикладное значение, помогая врачу определить тактику ведения конкретного индивидуума.

Для активного выявления клинических признаков бронхолегочного синдрома мы использовали унифицированные опросники и шкалы, результаты которых сопоставлялись с данными лабораторных и инструментальных методов обследования. По данным анкетирования студенты с ДСТ чаще предъявляли жалобы на продуктивный утренний кашель на протяжении более чем трех месяцев в году и у них чаще регистрировались эпизоды респираторных инфекций в виде усиления кашля или выделения мокроты в течение не менее трех недель. Симптом одышки был выявлен в группе ДСТ в 65% случаев, а в группе лиц без ДСТ лишь в 15% случаев, при этом в обеих группах преобладала одышка легкой степени, которую респонденты отмечали при быстрой ходьбе или подъеме на

небольшое возвышение. 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. В то же время при проведении капнографического исследования мы не получили статистически значимых различий между группами. В ответах респондентов доминировали симптомы первичной психогенной одышки [152]. 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 [1, 46].

При интерпретации результатов функциональных методов исследования мы учитывали, 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 [18]. Частота встречаемости подобной формы кривой поток-объем составила 9,7% в группе с ДСТ и только 2,1% в группе без ДСТ. При анализе формы кривой поток-объем были диагностированы также варианты, характерные для трахеобронхиальной дискинезии (12,5%). 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. Выявленная у пациентов с ДСТ перестройка структуры ОЕЛ свидетельствовала о развитии легочной гиперинфляции. 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. Роль динамической гиперинфляции возрастает при выраженных обструктивных нарушениях, в частности, тяжелой ХОБЛ [330]. В нашем исследовании участвовали люди

молодого возраста, вероятность наличия у них тяжелых хронических обструктивных заболеваний была сознательно ограничена критериями невключения. 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 оценке силы дыхательных мышц средние значения показателей не превышали должных значений, однако были 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.

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. Хотя результаты 6-минутной шаговой пробы могли бы быть расценены как нормальные у всех

студентов, участвовавших в исследовании, при сравнительном анализе было выявлено относительное ухудшение функционального статуса и переносимости нагрузок у студентов с ДСТ.

При исследовании легочной гемодинамики 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. 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.

Отсутствие показаний для инвазивного получения материала для морфологического исследования легких придавало особое значение проведению МСКТ ОГК у обследуемых пациентов. По диагностической значимости результаты МСКТ сопоставимы с морфометрическими методами [210]. Лучевая семиотика патологии легких при ДСТ заключалась в проявлениях парасептальной эмфиземы в виде булл и блебов, участков центриацинарной эмфиземы, перибронхиального фиброза, локального фиброза, плевроапикальных спаек, в том числе с массивными фиброзными наложениями.

Статистически значимые различия между частотой выявленных рентгенологических симптомов у пациентов с ДСТ и без таковой были получены в отношении булл и блебов, перибронхиального фиброза и плевроапикальных спаек. Обращали на себя внимание гендерные различия частоты встречаемости отдельных рентгенологических симптомов. Буллы или блебы были выявлены исключительно у пациентов мужского пола, при этом частота встречаемости

симптома среди обследованных мужчин с ДСТ составила 39%. Наблюдались также различия в отношении частоты встречаемости перибронхиального фиброза. Хотя для остальных рентгенологических симптомов статистической значимости различий получено не было, наблюдалась отчетливая тенденция к большему нарушению легочной архитектоники у лиц мужского пола.

Функциональная КТВР, при которой визуализация легких осуществляется в обе фазы дыхательного цикла, дает возможность диагностировать симптом «воздушных ловушек», как правило, свидетельствующий об обструктивных нарушениях и гиперинфляции [137, 259]. Данное исследование весьма информативно при ХОБЛ и используется при динамическом наблюдении за состоянием легочной ткани в процессе лечения [74, 214, 327]. Значение выявления воздушных ловушек у молодых пациентов без признаков ХОБЛ не вполне однозначно. Большинство исследователей расценивает визуализацию воздушных ловушек у молодых людей как вариант нормы, однако имеются мнения о возможности использования данных функциональной КТВР при скринировании курящих пациентов с симптомами хронического бронхита [115, 173]. При этом авторы аргументируют свою точку зрения наличием корреляционной зависимости между выраженностью снижения денситометрических показателей и функцией легких [278, 325]. По нашим данным у пациентов с ДСТ частота выявления симптома воздушных ловушек составила 17%, при этом более чем в половине случаев диагностировался патологический тип распределения градиентов плотностей легочной ткани. Все эти данные были учтены в дальнейшем при проведении клинικο-морфологических сопоставлений.

Таким образом, 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.

Выявление описанных выше клинико-функциональных проявлений патологии органов дыхания при ДСТ закономерно ставило вопрос об их непосредственной причине. Для уточнения патогенеза отдельных симптомов весь массив данных клинико-функционального обследования был подвергнут кластерному анализу, что позволило выделить четыре кластера, отличающихся частотными характеристиками переменных.

С учетом характера выявленных проявлений бронхолегочного синдрома для дальнейшего анализа 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.

Негативное влияние курения на состояние респираторной системы и его значение в формировании хронических заболеваний органов дыхания хорошо известны и не вызывают сомнения [15, 123, 309]. Однако до сих пор остается не вполне определенным значение курения для лиц молодого возраста [41, 204, 323]. В отечественной и зарубежной литературе опубликовано большое количество исследований, посвященных как клиническим аспектам состояния здоровья молодых курильщиков, так и особенностям воспалительной реакции со стороны

дыхательных путей при небольшом стаже курения [213, 228, 308]. Результаты, полученные авторами при обследовании молодых курильщиков, свидетельствуют о наличии типичных для ХОБЛ, но менее выраженных, чем необходимо для постановки диагноза, биохимических и клинико-функциональных изменениях [246, 323].

Анализ частоты встречаемости курения показал, что студенты с ДСТ курят достоверно чаще и имеют более высокую степень никотиновой зависимости при сопоставимом стаже курения. Особенности мотивации к курению у студентов с ДСТ заключаются в необходимости поддержки при нервном напряжении.

Психологические аспекты курения давно привлекают внимание исследователей, поскольку без их учета невозможно эффективное влияние на распространенность курения в рамках профилактических и лечебных программ [188, 220, 222, 279]. В больших когортных исследованиях была продемонстрирована высокая частота встречаемости среди молодых курильщиков депрессии, тревожных расстройств и других пограничных состояний [171, 215, 309, 326].

Данные клинико-психологического обследования пациентов с ДСТ в рамках нашего исследования подтвердили наличие повышенной тревожности, субклинической депрессии, пониженного настроения. Кроме того, в литературе имеются данные о таких психологических особенностях пациентов с ДСТ как потребность во внимании и поддержке окружающих, склонность к формированию фиксированных страхов, высокая чувствительность к реальной или воображаемой угрозе, склонность к соматизации психологических проблем как способу избежать ответственности [96].

В нашем исследовании нашла подтверждение гипотеза об ощущении возросшего качества жизни в условиях растущей никотиновой нагрузки, способствующая закреплению привычки к курению с формированием более высокой степени никотиновой зависимости. Поскольку для лиц с ДСТ характерен исходно высокий уровень тревожности, сопровождающийся существенным нарушением вегетативного статуса, именно для этого контингента оказалось

характерно формирование высокой степени никотиновой зависимости, несмотря на небольшой стаж курения, и формирование мотивации к курению в ситуациях эмоционального напряжения. Таким образом, табакокурение при ДСТ можно рассматривать, как попытку индивидуума уменьшить психическую дезадаптацию.

При изучении влияния курения на состояние бронхолегочной системы в целом ряде исследований были получены данные, подтверждающие однонаправленность клеточных и биохимических реакций у молодых курильщиков и у пациентов старшего возраста с уже сформированной ХОБЛ [170, 245, 260, 271]. Аналогичные результаты получены и при экспериментальных исследованиях [190]. Оценка маркеров воспаления у курящих пациентов с ДСТ подтвердила наличие более выраженного дисбаланса систем антиоксидантной и антипротеазной защиты. Учитывая, что интенсивность воспаления взаимосвязана с функциональными показателями [177, 191, 249], а также определяет скорость ремоделирования дыхательных путей [7, 320], можно предположить, что курящие пациенты с ДСТ находятся в группе риска по формированию ХОБЛ в более молодом возрасте, чем их курящие сверстники, не имеющие признаков ДСТ. Данное предположение подтверждается и данными функционального обследования пациентов с ДСТ.

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. Факт осуществления респираторной поддержки в периоде новорожденности регистрировался у пациентов с ДСТ почти в три раза чаще, однако 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.

Генетические аспекты заболеваний органов дыхания всегда находились в поле внимания исследователей, а в последние годы изучение генетических предикторов приобрело особое значение [38, 49]. По мере накопления новых знаний все более реальным становится формирование нового направления – индивидуализированной (персонализированной) терапии, основанной на данных генетического паспорта индивидуума [39, 153]. Особое внимание исследователи уделяют поиску предикторов развития хронических заболеваний легких [14, 30, 177, 189]. 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. Рядом исследователей были выявлены клинически значимые ассоциации между носительством мутантных аллелей генов ММП и особенностями течения заболеваний органов дыхания, в частности, хронической обструктивной болезни легких [11]. Молекулярно-генетическое исследование распределения аллельных вариантов пяти детерминант генов ММП позволило выявить значимые ассоциации между ДСТ и носительством мутантного аллеля GG гена ММП1 (-1607insG), а также с носительством гетерозиготного генотипа С/Т полиморфного локуса гена ММП9 (С-1562Т).

Оценка взаимосвязи между кластером и потенциальными факторами риска проводилась с помощью пошагового регрессионного анализа. В итоге с помощью методов математического моделирования были выделены четыре клинических варианта бронхолегочного синдрома ДСТ, отличающиеся клинико-функциональными проявлениями и имеющие свои независимые предикторы.

Наиболее распространенным среди лиц с ДСТ явился бронхитический вариант, непосредственно связанный с курением табака и проявляющийся симптомами бронхита курильщика, в том числе ранними признаками обструктивных нарушений и феноменом трахеобронхиальной дискинезии, которые были диагностированы на основании типичных изменений формы

кривой поток-объем. Роль ДСТ в формировании бронхитического варианта заключалась в создании неблагоприятного психоэмоционального фона, который приводил к закреплению привычки к курению и снижал мотивацию к отказу от курения.

Буллезный вариант бронхолегочного синдрома также часто развивался 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.

Торакодиафрагмальный 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 гипокапнии и респираторного алкалоза.

Из четырех выделенных нами клинических вариантов ДСТ только буллезный вариант можно рассматривать как проявление, непосредственно связанное со структурными особенностями органов дыхания, т.е. как фенотипический критерий ДСТ. Его распространенность оказалась весьма значительной: примерно у каждого четвертого пациента мужского пола с признаками ДСТ при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки были выявлены апикально расположенные субплевральные буллы. МСКТ ОГК до последнего времени не являлась рутинной диагностической процедурой для пациентов с ДСТ, однако результаты нашего исследования показывают, что вероятность выявления субплевральных воздушных образований, а, следовательно, угрозы развития

спонтанного пневмоторакса, значительно выше, чем вероятность выявления прогностически значимых изменений со стороны сердца и сосудов при ЭхоКГ.

Пациенты с первичным спонтанным пневмотораксом явились объектом второго этапа нашего исследования. Данный этап исследования проведен на базе двух клинических центров, где в течение пяти лет по единому алгоритму было обследовано 642 пациента с первичным СП. Основной задачей данного этапа исследования являлось определение значения наследственных нарушений соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы и первичного спонтанного пневмоторакса. Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют, что пациенты с первичным СП отличаются не только высоким ростом и худощавостью, как неоднократно отмечали исследователи. У подавляющего большинства пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом имеются различные деформации грудной клетки и позвоночника, плоскостопие, варикозное расширение вен, миопия, гипермобильность суставов, пролапсы клапанов и другие признаки, позволяющие уверенно говорить о наличии генетически детерминированной патологии соединительной ткани. В итоге ДСТ была диагностирована у 75% пациентов с первичным СП, причем примерно у половины из них имелись выраженные, прогностически неблагоприятные признаки поражения отдельных органов и систем. Распространенность ДСТ в популяции по данным различных авторов составляет от 8-9 до 26-30% в зависимости от выбранного диагностического подхода. Однако доля выраженных форм ДСТ, когда у пациентов имеются признаки тяжелого поражения со стороны нескольких систем, обычно составляет не более 5-10%. Частота встречаемости выраженной ДСТ (31%) среди пациентов с первичным СП значительно превысила самые смелые оценки распространенности ДСТ в популяции. Установленные нами факты позволяют предполагать, что в подавляющем большинстве случаев (около 75%) причиной развития первичного спонтанного пневмоторакса является дисплазия соединительной ткани в виде одного из самых частых ее проявлений – субплевральных воздушных полостей. Полученные нами данные обосновывают целесообразность проведения МСКТ ОГК не только для прогнозирования

возможности рецидива СП, как неоднократно обсуждалось исследователями [199, 201, 284], но и для определения вероятности возникновения первого эпизода СП при наличии признаков ДСТ.

Результаты нашей работы свидетельствуют о большей выраженности изменений макроструктуры легких у лиц мужского пола, самым простым объяснением чего явился бы более значительный анамнез курения. Однако обращает на себя внимание, что у мужчин чаще встречались выраженные, прогностически неблагоприятные формы ДСТ. Точного объяснения этому феномену не существует, возможно, речь идет о наследовании признаков, сцепленных с полом, либо о влиянии мужских половых гормонов на различные этапы дифференцировки и метаболизма соединительной ткани.

Наличие эмфизематозных изменений у лиц молодого возраста закономерно предполагало исключение генетически детерминированной недостаточности альфа1-антитрипсина. Исследователям хорошо известны молекулярные и клинические проявления данного состояния [7, 110, 184], в том числе и со стороны бронхолегочной системы [98, 168]. В рамках нашего исследования не было выявлено понижения содержания ААТ в крови у пациентов с первичным СП по сравнению с контрольной группой. При этом в выборке из 148 пациентов с первичным СП частота носительства дефицитных аллелей PIZ и PIS составила 1,7% и 2,1% соответственно и не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой и соответствовала данным литературы о частоте гетерозиготного носительства мутантных аллелей [169, 218]. Следует отметить, что Выявленная нами низкая частота носительства не опровергает значения дисбаланса протеазы-антипротеазы в генезе буллезной эмфиземы и делает необходимым продолжение исследования генов и генных сетей, участвующих в регуляции равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами.

Анализ полученных нами результатов показал, что носительство аллеля GG гена ММП1 (-1607insG) и аллеля Т гена ММП9 (C-1562T) ассоциируется с повышенным риском развития СП. При изучении распределения частот

генотипов и аллелей между пациентами со спонтанным пневмотораксом в подавляющем большинстве случаев носителями мутантных аллелей оказались индивиды с фенотипическими признаками ДСТ, в то время как характер распределения генотипов и аллелей у пациентов без ДСТ не отличался от популяционной выборки.

Исходя из предпосылки, что в формировании фенотипа индивида с ДСТ принимает участие множество различных генов, можно предположить, что мутантные аллели полиморфных локусов ММП могут быть ответственны за повышение риска развития буллезной эмфиземы и СП у пациентов с ДСТ. Реализация этого риска зависит как от специфических особенностей генетических факторов, так и от факторов внешней среды. Возможно, что увеличение вероятности развития первичного СП даже при небольшом стаже курения связано с резким увеличением активности эластазы макрофагов, интерстициальной коллагеназы или коллагеназы IV (желатиназы В) вследствие наличия неблагоприятных мутаций в локусах соответствующих генов.

Помимо фундаментальных задач, связанных с уточнением этиопатогенеза первичного спонтанного пневмоторакса, представлялось целесообразным решить задачу сугубо прикладного значения: оценить особенности течения и установить прогностические факторы рецидивирования спонтанного пневмоторакса у лиц с ДСТ.

Хирургическая тактика при первичном спонтанном пневмотораксе остается предметом дискуссии, общепринятых алгоритмов выбора метода хирургического пособия до настоящего времени не существует [258, 277]. По данным разных авторов вероятность рецидива после первого эпизода первичного СП составляет 25-35% [71, 165]. Даже радикальные методы хирургического лечения с индукцией плевродеза не исключают возможности возникновения рецидива, в том числе с противоположной стороны [270]. Описаны случаи, когда пациенты переносили 5-7 и более эпизодов СП в течение нескольких лет [13].

Данные нашего исследования показали, что первый эпизод пневмоторакса 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). Еще более значительная разница была получена в отношении повторных эпизодов СП на стороне, противоположной стороне первого эпизода. 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.

По результатам регрессионного анализа независимыми предикторами рецидивирующего течения СП явились наличие ДСТ, возраст первого эпизода СП, курение и носительство мутантного аллеля GG гена ММП1. Калькулятор для расчета риска рецидива, разработанный на основе полученных нами данных, можно использовать при определении тактики хирургического вмешательства для конкретного пациента.

Следующей задачей нашего исследования было изучение морфологических изменений легких и плевры у пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома ДСТ. Материалом для исследования послужили резектаты легких 165 больных, госпитализированных в хирургическую клинику по поводу эпизода первичного спонтанного пневмоторакса. Проведение диагностической видеоторакоскопии перед оперативным лечением позволило провести визуальную оценку состояния легочной паренхимы и плевры. У пациентов с ДСТ буллы или блебы визуализировались в количестве от 1-2 до 8-10 и более и локализовались исключительно в верхних сегментах легкого. Плевропульмональные сращения определялись в двух формах: апикального фиброза и внутриплевральных спаек.

При апикальном фиброзе (32% наблюдений) в верхушечном сегменте визуализировались участки грубого утолщения апикальной плевры с фестончатой деформацией подлежащей легочной ткани. Внутриплевральные спайки (34% наблюдений) выявлялись в виде тонких тяжей между париетальной и висцеральной плеврой как в проекции верхушечной плевры, так и в других отделах легких.

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

Данные, полученные нами при морфологическом исследовании резектатов легких пациентов с ДСТ, на первый взгляд не имели принципиальных отличий от данных других авторов, проводивших морфологические исследования без учета возможного влияния наследственных нарушений соединительной ткани. Это закономерно, учитывая столь высокую (75%) частоту встречаемости ДСТ среди всех случаев первичного спонтанного пневмоторакса. Однако в нашем исследовании при сравнении морфологических находок у пациентов с буллезным вариантом ДСТ и пациентов без признаков ДСТ были получены существенные различия.

В группе пациентов с ДСТ почти в 60% случаев были диагностированы альвеолярные полости, генез которых связывают с непосредственным разрывом межалвеолярных перегородок. Бронхиолярные полости, в основе формирования которых предполагается клапанный механизм на уровне терминальной бронхиолы, у пациентов с ДСТ встречался относительно редко (9%). Центриацинарная и панаацинарная эмфизема выявлялась как изолированно, так и в сочетании с воздушными полостями. В группе пациентов с ДСТ панаацинарная эмфизема диагностировалась в два раза чаще, чем центриацинарная.

Субплевральный лентовидный цирроз как самостоятельный морфологический феномен был описан в 2009 году Л.М. Гринбергом и А.С.

Филатовой и подразумевал наличие очагового фиброателектаза, расположенного, как правило, в верхушечном сегменте легкого. При первом описании субплеврального лентовидного цирроза было высказано предположение, что его видеоторакоскопическим аналогом являются изменения висцеральной плевры по типу апикального фиброза [143]. В нашем исследовании из 48 случаев апикального фиброза феномен субплеврального лентовидного цирроза был выявлен в 44 резектатах. Высокая вероятность сочетания обеих находок подтверждена и данными корреляционного анализа.

Для проверки гипотезы о возможной связи субплеврального лентовидного цирроза и перенесенного ранее эпизода СП всем пациентам с СПП, резектаты легких которых были включены в морфологическую часть исследования, был задан дополнительный вопрос о наличии когда-либо в прошлом эпизодов немотивированной одышки и/или кашля и/или боли в груди, в том числе при физической нагрузке, но не послужившие поводом для диагностики пневмоторакса. Положительный ответ на данный вопрос был получен в 23,6% случаев (n=39). Среди пациентов, ответивших утвердительно, ДСТ диагностировалась в 95% случаев (n=37) с преобладанием выраженных форм – 61,5% (n=24). При этом субплевральный лентовидный цирроз был выявлен в 79,5% резектатов пациентов, отмечавших ранее эпизоды немотивированной одышки (n=31), что составило почти половину всех случаев выявления данного морфологического феномена.

Специфичность морфологических находок у лиц с ДСТ предполагала поиск механизмов их формирования, поэтому очередной задачей нашего исследования явилось выявление возможных закономерностей формирования эмфиземы легких, в том числе буллезной, у лиц с молодого возраста с ДСТ.

В настоящее время основное внимание исследователей приковано к эмфиземе легких как проявлению длительно текущего хронического воспаления и эмфизема рассматривается, как правило, в контексте хронической обструктивной болезни легких. Образование воздушных полостей в этом случае является одним из частных проявлений анатомической деструкции межалвеолярных

перегородок, по сути, отличаясь от эмфиземы без полостей (панацинарной или центриацинарной), только величиной дефекта и вероятностью его визуализации. Однако буллезная эмфизема как субстрат для спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста не может рассматриваться исключительно в рамках хронического воспаления, т.к. априори понятно, что небольшая в силу молодого возраста продолжительность курения (или воздействия других аэрополлютантов) не приведет к формированию ограничения скорости дыхательных потоков, достаточного для формальной диагностики ХОБЛ. В научной литературе, посвященной спонтанному пневмотораксу, сложилась парадоксальная ситуация: несмотря на постоянный интерес к этой проблеме, особенно со стороны специалистов по торакальной хирургии и достаточное количество наблюдений, спонтанный пневмоторакс у молодых людей по-прежнему расценивается как «первичный» или «идиопатический», а вопрос о причинах формирования булл остается открытым.

Поиск закономерностей формирования различных видов эмфиземы осуществлялся в нашем исследовании на основании анализа клинικο-морфологических соотношений. Поскольку материал для морфологического исследования был получен в момент неотложного хирургического состояния, и результаты его непосредственного изучения могли быть неоднозначны, прямые сопоставления проводились только для тех характеристик, которые не зависели от факта возникновения спонтанного пневмоторакса (возраст, пол, наличие и вид ДСТ, интенсивность курения). Для анализа остальных данных (клинικο-функциональных, рентгенологических и молекулярно-генетических) изучались корреляционные связи между морфологическими находками и результатами обследования пациентов с ДСТ, у которых не было зарегистрировано эпизодов СП, но по данным МСКТ ОГК были визуализированы субплевральные буллы.

Пациенты с воздушными полостями на фоне неизменной легочной ткани, а также в сочетании с панацинарной эмфиземой имели определенные отличия: у них чаще диагностировались выраженные (прогностически неблагоприятные) формы ДСТ и, несмотря на то, что более половины пациентов были

курильщиками, интенсивность курения была гораздо меньше. Для буллезной и панацинарной эмфиземы были выявлены слабые положительные корреляции с носительством мутантных аллелей генов ММП1 и ММП9, в то время как ЦАЭ ассоциировалась с обструктивными нарушениями, легочной гиперинфляцией, рентгенологическими признаками перибронхиального фиброза и воздушных ловушек.

Таким образом, методы статистического анализа позволили выделить два патологических процесса, отличающихся по этиопатогенезу, клинико-функциональным и рентгенологическим проявлениям и имеющих разный прогноз течения и развития осложнений.

Первый патологический процесс заключается в формировании субплеврально расположенных воздушных полостей (булл и/или блебов) на фоне неизменной легочной ткани или в сочетании с участками панацинарной эмфиземы. В большинстве случаев наличие воздушных полостей не ассоциировалось с какой-либо клинической симптоматикой или функциональными изменениями. Буллезная эмфизема диагностировалась либо при проведении высокоразрешающих рентгенологических методов, либо при возникновении патологического сообщения между плевральной полостью и воздухоносными путями с развитием спонтанного пневмоторакса. С высокой долей вероятности можно утверждать, что ведущую роль в возникновении воздушных полостей играют генетические факторы, в том числе ответственные за возникновение нарушений структуры волокон соединительной ткани. Одним из доказательств данного утверждения является хорошо известный факт вторичного характера спонтанного пневмоторакса при синдроме Марфана. В рамках нашего исследования было доказано, что среди пациентов с первичным СП не менее 75% имеют признаки ДСТ с преобладанием выраженных, прогностически неблагоприятных форм, а по данным КТВР ОГК у пациентов с ДСТ без эпизодов СП в анамнезе, субплевральные воздушные полости выявляются более чем в 20% случаев.

При сопоставлении анамнестических и морфологических данных была выявлены общие закономерности для буллезной эмфиземы на фоне неизменной легочной ткани, локальной панацинарной эмфиземы и субплеврального лентовидного цирроза, что могло свидетельствовать о единых генетически детерминированных механизмах их формирования. Вероятность диагностики данных видов структурных изменений определялась, прежде всего, выраженностью диспластического процесса: для этих групп была зарегистрирована самая высокая доля прогностически неблагоприятных форм ДСТ (50-60%), а для буллезной эмфиземы была подтверждена ассоциация с носительством мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ. Исходя из предпосылки, что в формировании фенотипа индивида с ДСТ принимает участие множество различных генов, можно предположить, что мутантные аллели полиморфных локусов ММП1 и ММП9 могут быть ответственны за повышение риска развития буллезной эмфиземы и СП у пациентов с ДСТ.

Несмотря на то, что большинство пациентов были курильщиками, интенсивность курения у пациентов с буллезной эмфиземой была небольшой, и каких-либо значимых корреляций с клиническими или функциональными данными выявлено не было. Исключение составили данные дополнительного расспроса пациентов в отношении эпизодов немотивированной одышки в анамнезе, позволившие подтвердить гипотезу, что причиной формирования субплеврального лентовидного цирроза являются эпизоды спонтанного пневмоторакса, перенесенные пациентами ранее, в том числе не диагностированные своевременно.

В соответствии с нашими данными этиопатогенез первичного спонтанного пневмоторакса выглядит следующим образом: генетический дефект или совокупность дефектов определяют формирование морфологического субстрата – воздушных полостей, в основе формирования которых лежит деструкция межальвеолярных перегородок (альвеолярные полости), в ряде случаев сочетающаяся с повреждением стенок терминальных бронхиол (бронхиоларно-альвеолярные полости) и приводящие к формированию локальной панацинарной,

а затем буллезной эмфиземы. Наличие полостей не проявляется клинически до момента развития спонтанного пневмоторакса, однако полости могут быть визуализированы при проведении компьютерной томографии. Данный вид эмфиземы не имеет прямых корреляций с интенсивностью курения и не может рассматриваться в рамках хронической обструктивной болезни легких в связи с отсутствием изменений спирометрических показателей. После перенесенного спонтанного пневмоторакса в результате неполного расправления верхушечного сегмента может сформироваться субплевральный фиброателектаз легочной ткани (субплевральный лентовидный цирроз), часто сочетающийся с выраженным внутриплевральным спаечным процессом. Рентгенологическим или видеоторакоскопическим эквивалентом лентовидного цирроза является апикальный фиброз.

Второй патологический процесс, выделенный на основании анализа клинικο-морфологических сопоставлений, заключается в формировании центриацинарной эмфиземы, основным этиологическим фактором которой является курение. Доля курильщиков с индексом курения более 2,5 пачка-лет в группе пациентов с центриацинарной эмфиземой была существенно больше, чем в группе с буллами на фоне неизменной легочной ткани. В то же время зависимость от генетических факторов, хотя и присутствовала, но не была столь значимой. Доказательством роли курения в генезе центриацинарной эмфиземы являлась и частота ее сочетания с другим типичным морфологическим проявлением курения табака – легким курящего человека (85%).

Наличие центриацинарной эмфиземы коррелировало с продуктивным кашлем, обструктивными вентиляционными нарушениями и признаками легочной гиперинфляции, т.е. клинικο-функциональными проявлениями хронического обструктивного бронхита. Рентгенологическими эквивалентами обструктивного бронхита являлись перибронхиальный фиброз, зоны эмфиземы и воздушные ловушки, визуализированные при проведении функциональной КТВР ОГК. Сочетание бронхита и эмфиземы на почве курения типично для хронической обструктивной болезни легких, однако ни у одного пациента не

было зарегистрировано значимого для постановки диагноза изменения спирометрических параметров ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ. Тем не менее, формирование ХОБЛ у данных пациентов при проспективном наблюдении представляется весьма вероятным.

При морфологическом исследовании у большинства обследованных нами пациентов имелись признаки обоих патологических процессов, что создавало определенные трудности при анализе данных. Коморбидность процессов объясняется, прежде всего, спецификой набора материала. Как уже неоднократно подчеркивалось, любой исследуемый резектат изначально предполагал наличие воздушных полостей, т.к. был получен по поводу эпизода пневмоторакса. В то же время нельзя не заметить, что у подавляющего большинства (более 80%) обследованных нами пациентов одновременно присутствовало оба этиологических фактора: они имели признаки ДСТ и являлись регулярными курильщиками. Статистический анализ позволил определить особенности пациентов в зависимости от выраженности каждого фактора по отдельности, но в реальной практике они, разумеется, сочетались и взаимодействовали между собой, формируя разнообразные порочные круги. Мы уже демонстрировали зависимость интенсивности курения от выраженности диспластического процесса, объясняя этот факт нарушением психовегетативных соотношений, формированием особой мотивации к курению при крайне низкой мотивации к отказу от курения. Курение, запуская хронический воспалительный процесс в дыхательных путях, усугубляет действие генетических факторов, а генетические факторы, в свою очередь, определяют специфические особенности воспалительной реакции, делая ее течение более неблагоприятным. Тем не менее, несмотря на сложность взаимодействия генетических и средовых факторов, без понимания биологии развития заболевания невозможно создание рациональных подходов к профилактике и лечению пациентов с ДСТ.

Создание и апробация технологии медицинской реабилитации пациентов с бронхолегочным синдромом ДСТ явилось задачей третьего этапа нашего исследования. Основным медицинским фактором, регламентирующим

реабилитационный прогноз, явилась выраженность ДСТ, т.е. совокупность структурно-функциональных изменений со стороны различных органов и систем, каждое из которых могло быть различной степени тяжести. Устранить все структурные проявления ДСТ полностью либо частично в настоящее время не представляется возможным, следовательно, чем более выражен диспластический процесс, тем ниже будет реабилитационный потенциал. Реабилитационный процесс в этом случае направлен не на полное выздоровление, а на предупреждение прогрессирования заболевания. В то же время при реабилитации пациентов с ДСТ существует значительный резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента. Такие критерии как образ жизни, физическая работоспособность, психоэмоциональное состояние и ряд других относятся к модифицируемым факторам, повышают реабилитационный потенциал и улучшают реабилитационный прогноз. У большинства пациентов с ДСТ реабилитационный потенциал был расценен как средний или низкий, что связано, прежде всего, с особенностями психоэмоционального состояния пациентов, определяющего негармоничное отношение к своему состоянию, низкую приверженность к лечению и отсутствие мотивации к коррекции образа жизни. В то же время большинство критериев низкого реабилитационного потенциала относились к модифицируемым, что определяло вероятность улучшения реабилитационного прогноза при проведении реабилитационных программ.

Клинико-реабилитационные группы формировались в зависимости от клинического варианта бронхолегочного синдрома с учетом возраста, образовательного уровня и социального статуса пациентов. Структура реабилитационных комплексов, средства и методы реабилитации, количество процедур и их последовательность определялись медицинскими, психологическими и социальными критериями, повлиявшими на величину реабилитационного потенциала.

В основу всех типовых программ были положены принципы координирующей роли лечащего врача, активного участия пациента в процессе

лечения, непрерывности и регулярности выполнения рекомендаций, индивидуального подхода в зависимости от выявленных клинических синдромов и ориентированности на семью. На основании типовых программ разрабатывались индивидуальные программы медицинской реабилитации для каждого пациента.

Эффективность индивидуальной реабилитационной программы для каждого пациента оценивалась после двух курсов медицинской реабилитации в центре ДСТ, т.е. через 12 месяцев после включения пациентов в реабилитационный этап исследования, в соответствии с первичными и вторичными целями исследования и их конечными точками.

Первичной целью исследования явилась оценка влияния реабилитационных программ на общее качество жизни пациентов с ДСТ, имеющих бронхолегочный синдром. Улучшение качества жизни было зарегистрировано как для параметров психологического компонента здоровья, так и для параметров физического компонента здоровья. В целом качество жизни пациентов определялось особенностями проявлений ДСТ, в том числе клиническим вариантом бронхолегочного синдрома и при дифференцированном проведении реабилитационных программ физический и психологический компоненты здоровья могли быть существенно улучшены.

В качестве вторичной цели оценивалось влияние реабилитационных программ на модифицируемые критерии, определяющие реабилитационный потенциал.

Отказ от курения являлся важнейшей целью курса реабилитационной программы для пациентов с любым вариантом бронхолегочного синдрома. Через 12 месяцев после включения в программу полностью отказались от курения 65,5% пациентов с ДСТ, существенно снизили интенсивность курения 21,8% пациентов. Пациенты с буллезным, гипервентиляционным и торакодифрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома демонстрировали более высокую степень мотивации и более охотно отказывались от курения. Пациенты с бронхитическим вариантом полностью отказались от курения лишь в

половине случаев, что объясняется исходно более высокими показателями индекса курения и степени никотиновой зависимости.

Увеличение физической работоспособности через 12 месяцев реабилитации наблюдалось при всех вариантах бронхолегочного синдрома. Наибольший прирост (40-50%) был зарегистрирован для пациентов с бронхитическим и торакодифрагмальным вариантами бронхолегочного синдрома.

Основным показателем, позволяющим оценить эффективность программы реабилитации для пациентов с буллезным вариантом, являлся риск возникновения новых эпизодов СП в течение года наблюдения в сопоставимых группах больных. Среди пациентов реабилитационной группы без первичного СП в анамнезе, за время наблюдения не было зарегистрировано ни одного нового эпизода СП. В группе сравнения было зафиксировано четыре случая СП (11,1%). Среди пациентов, перенесших ранее эпизод СП и проходивших реабилитацию в течение года, за время наблюдения произошло два рецидива первичного СП, а в группе, отказавшейся от реабилитации, было зарегистрировано семь рецидивов. Отметим, что по данным литературы, риск рецидива СП в течение года после первого эпизода составляет около 30%. Полученные нами данные достаточно убедительно свидетельствуют о влиянии реабилитационной программы на риск развития первичного СП у пациента с буллезной эмфиземой на фоне ДСТ.

Положительное влияние реабилитационных программ на состояние психовегетативного статуса у пациентов с ДСТ было ожидаемо и неоднократно демонстрировалось ранее. В нашем исследовании также было получено уменьшение выраженности субъективных и объективных проявлений вегетативной дисфункции, преимущественно за счет симпатикотонии, при всех клинических вариантах бронхолегочного синдрома.

Для оценки влияния реабилитационных программ на изменение функционального класса пациентов анализировались частота встречаемости клинико-функциональных составляющих бронхолегочного синдрома до начала программы и после ее завершения. После завершения программы реабилитации у большинства пациентов не было диагностировано функциональных нарушений,

преимущественно за счет перехода ФК 1 в ФК 0. Выраженные нарушения диагностировались в единичных случаях и не могли быть подвергнуты корректной математической обработке. Тем не менее, тенденция к уменьшению выраженности функциональных нарушений наблюдалась при всех вариантах бронхолегочного синдрома.

Понимание особенностей формирования бронхолегочного синдрома позволило нам дополнить традиционную схему профилактики ДСТ новыми положениями. При этом учитывались специфичные для каждого клинического варианта генетические и средовые факторы риска. Так, например, курение является ведущим фактором риска для формирования бронхитического и, в меньшей степени, буллезного вариантов синдрома. Психовегетативные нарушения определяют формирование гипервентиляционного варианта, но не менее важны при бронхитическом варианте, т.к. способствуют формированию и закреплению привычки к курению. При соответствующем уровне понимания проблемы все эти моменты легко учесть в процессе консультирования пациентов.

Таким образом, полученные нами данные в полной мере подтверждают сформулированную изначально гипотезу о том, что бронхолегочный синдром при ДСТ является результирующим комплексного воздействия сочетания разнообразных и не всегда в полной мере предсказуемых генетических и средовых факторов. Системный анализ клинико-функциональных, анамнестических, рентгенологических, морфологических и молекулярно-генетических данных, полученных при обследовании пациентов с ДСТ, позволил выделить клинические варианты бронхолегочного синдрома (бронхитический, буллезный, гипервентиляционный, торакодифрагмальный), которые имеют четко очерченную клиническую картину и ассоциируются с конкретными факторами риска.

Частота встречаемости бронхолегочного синдрома определяется как распространенностью генетических факторов риска, так и интенсивностью действия факторов среды. Распространенность бронхитического варианта, который является самым частым среди всех вариантов бронхолегочного синдрома

- определяется практически исключительно фактом курения, при этом по нашим данным регулярно курит более 55% лиц молодого возраста с ДСТ. Буллезный вариант ДСТ, в генезе которого, по всей вероятности, основное значение имеют генетические дефекты ферментов, отвечающих за метаболизм соединительной ткани, был диагностирован примерно у каждого четвертого из обследованных нами пациентов с ДСТ мужского пола. Однако данные исследователей убедительно свидетельствуют, что курение является независимым предиктором развития пневмоторакса, следовательно, в свою очередь, вносит вклад в реализацию генетической программы. Необходимо учитывать возможность сочетания двух или более клинических вариантов бронхолегочного синдрома у одного пациента, например, пациента с выраженной деформацией грудной клетки и позвоночника, который является регулярным курильщиком. С известной долей условности можно считать, что доля бронхолегочного синдрома в структуре всех синдромов ДСТ составляет не менее 50%.

Выбранный нами дизайн исследования определил отсутствие в структуре бронхолегочного синдрома ДСТ острых и хронических заболеваний органов дыхания, генез которых не имеет прямого отношения к ДСТ. Однако одним из определяющих факторов ДСТ является изменение характера течения ассоциированной патологии, что было доказано для таких распространенных и социально значимых заболеваний органов дыхания как внебольничная пневмония, туберкулез легких, бронхиальная астма. В уже упоминавшемся нами проекте клинических рекомендаций по ДСТ у детей, некоторые особенности ассоциированной патологии, прежде всего изменение течения респираторных инфекций, трактуются как диагностические критерии ДСТ. С нашей точки зрения патоморфоз ассоциированной патологии логичнее интерпретировать в рамках других синдромов ДСТ, например, синдрома вторичной иммунологической недостаточности.

От бронхолегочного синдрома следует отличать также фенотипические диагностические критерии ДСТ, которые, в соответствии с консенсусом, достигнутым рабочей группой экспертов-составителей клинических

рекомендаций по ДСТ, представляют собой изменение структуры органов, формирующееся в постнатальном периоде и непосредственно связанные с генетическими дефектами волокон соединительной ткани. В первых работах, посвященных ДСТ, к диагностическим критериям ДСТ со стороны бронхолегочной системы относили трахеобронхомегалию, трахеобронхомалицию, синдром Вильямса-Кемпбелла, кистозную гипоплазию, бронхоэктазы, бронхиолоэктатическую эмфизему и трахеобронхиальную дискинезию. В более поздних редакциях в группу диспластикозависимых изменений органов дыхания был добавлен спонтанный пневмоторакс. Однако с изменением концепции ДСТ и уточнением диагностических подходов пороки развития легкого потеряли функцию потенциальных диагностических критериев. Из всех проявлений бронхолегочного синдрома, подробно рассмотренных в нашем исследовании, к диагностическим критериям ДСТ в полной мере можно отнести только субплевральные апикальные буллы и/или блебы, в том числе осложненные спонтанным пневмотораксом. Обращает на себя внимание, что в данном контексте спонтанный пневмоторакс теряет свою «первичность», поскольку возникает как проявление известного фонового состояния – дисплазии соединительной ткани. Отметим, что и в Гентских критериях диагностики синдрома Марфана апикальные буллы являются единственным признаком, свидетельствующим о вовлеченности бронхолегочной системы.

Вторым диагностическим критерием ДСТ со стороны бронхолегочной системы можно считать феномен трахеобронхиальной дискинезии, который по спирометрическим данным был диагностирован у 12% пациентов с ДСТ. Следует принять во внимание, что дизайн исследования не предполагал проведение тотального бронхологического обследования пациентов, поэтому частота встречаемости трахеобронхиальной дискинезии является весьма приблизительной. При кластерном анализе все случаи диагностики дискинезии были отнесены к бронхитическому варианту ДСТ. По всей вероятности в первую очередь генетически детерминированная «слабость» стенки воздухопроводящих путей клинически реализуется именно у пациентов с хроническим бронхитом при

совокупном действии провоспалительных медиаторов, повышения внутригрудного давления при кашле, воспалительного отека слизистой и т.д.

Вопреки нашим ожиданиям при проведении КТВР ОГК бронхоэктазы не были диагностированы ни в одном случае, что не позволяет нам рекомендовать включение данного состояния в перечень диагностических критериев ДСТ. По-видимому, поиск этиопатогенеза деформирующего бронхита и бронхоэктазов, в том числе у лиц молодого возраста, необходимо продолжать в других направлениях.

Проведенное нами исследование имело определенные ограничения, связанные, прежде всего, с особенностями дизайна и возможностями диагностики. Сознательно выбранные нами критерии включения пациентов в возрасте 18-22 лет, с одной стороны создавали репрезентативную выборку, в которой группы отличались только наличием или отсутствием ДСТ, но, с другой стороны, не давали возможности оценить возрастную динамику патологических изменений. Кроме того для данной выборки не представлялось возможным широкое использование инвазивных диагностических методик, прежде всего бронхоскопии с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Результаты этих исследований могли бы существенно дополнить наши данные. Недоступным по техническим причинам было и проведение некоторых потенциально весьма информативных методов функциональной диагностики: велоэргоспирометрии, определения диффузионной способности легких и некоторых других. Остался открытым вопрос об отдаленном прогнозе различных вариантов эмфизематозных изменений в легких у лиц молодого возраста, поскольку для решения этого вопроса требуется проспективное наблюдение за пациентами и оценка динамики с помощью высокоразрешающих визуализирующих методов на протяжении нескольких десятилетий. Морфологические методы исследования также имели определенные ограничения, связанные с особенностями получения материала в момент острого хирургического заболевания. Перспективным представляется продолжение молекулярно-генетического поиска при наследственных нарушениях

соединительной ткани, поскольку в нашем исследовании был изучен полиморфизм генов только одного, хотя и очень значимого, семейства ферментов, отвечающих за катаболизм соединительной ткани.

Решение этих задач, несомненно, дополнит полученные нами новые знания и внесет свой вклад в совершенствование лечебно-диагностических и профилактических мероприятий для пациентов с ДСТ, в том числе для пациентов с бронхолегочным синдромом.

Заключение

Изучение симптоматиологии и определение предиктивных факторов бронхолегочного синдрома у лиц с ДСТ послужило основой для создания оригинального классификационного подхода, позволяющего получить представление об этиологических и патогенетических механизмах патологии органов дыхания, обусловленной наследственными нарушениями соединительной ткани. Разработка единой методологии позволит обеспечить сопоставимость результатов теоретических и эмпирических методов исследования, а также преемственность при оказании медицинской помощи пациентам с ДСТ. Выделение клинических вариантов бронхолегочного синдрома обосновывает персонифицированный характер лечебных мероприятий и позволяет повысить эффективность реабилитационных и профилактических программ для пациентов с ДСТ.

Концепция исследования

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

Основу буллезного варианта бронхолегочного синдрома составляют субплевральные воздушные полости (буллы и/или блебы), которые 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. Закономерности формирования бронхитического варианта бронхолегочного синдрома при ДСТ заключаются в особенностях курительного поведения, приводящих к развитию хронического бронхита и центриацинарной эмфиземы с функциональными признаками ранних стадий бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции уже в молодом возрасте при небольшом анамнезе курения. Торакодифрагмальный вариант формируется вследствие одного из самых типичных проявлений ДСТ – деформаций грудной клетки и позвоночника, приводящих к нарушению геометрии грудной полости и развитию рестриктивных вентиляционных нарушений. Гипервентиляционный вариант проявляется типичной клиникой гипервентиляционного синдрома и тесно связан с вегетативной дисфункцией и невротическими расстройствами, характерными для пациентов с ДСТ.

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

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

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

Выводы

1. Бронхолегочный синдром является отражением комплексного воздействия различных проявлений ДСТ на состояние органов дыхания и составляет не менее 50% в структуре всех клинических синдромов ДСТ.
2. Клинико-функциональными проявлениями бронхолегочного синдрома ДСТ являются продуктивный кашель, одышка и низкая толерантность к физическим нагрузкам в сочетании с функциональными признаками ранних стадий бронхиальной обструкции, легочной гиперинфляции, снижения силы дыхательных мышц и тенденции к формированию транзиторной легочной гипертензии, а также дисфункциональное дыхание без нарушения газового состава крови.
3. При проведении высокоразрешающих методов лучевой диагностики субплеврально расположенные воздушные полости (буллы и/или блебы) диагностируются у 24,5% пациентов с ДСТ.
4. Клинические варианты ДСТ (бронхитический, буллезный, гипервентиляционный, торакодифрагмальный) отличаются клинико-функциональными проявлениями и имеют свои независимые предикторы из числа эндогенных и экзогенных факторов риска.
5. Дисплазия соединительной ткани выявлена у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и, с высокой долей вероятности, может рассматриваться в качестве непосредственной причины возникновения данного хирургического состояния.
6. Особенности спонтанного пневмоторакса, развившегося как осложнение буллезного варианта ДСТ, заключаются в более раннем возрасте возникновения первого эпизода, склонности к рецидивированию, в том числе с контрлатеральной стороны и вероятности малосимптомного течения, препятствующего своевременной диагностике. Рентгенологическим и видеоторакоскопическим эквивалентом перенесенного ранее пневмоторакса, в том числе не диагностированного

клинически, является апикальный фиброз, морфологическим эквивалентом – субплевральный лентовидный цирроз.

7. Наличие в генотипе индивида аллеля GG и мутантного гомозиготного генотипа GG/GG гена ММП1, а также аллеля Т, гетерозиготного генотипа С/Т и гомозиготного генотипа Т/Т гена ММП9 ассоциировалось с повышением риска развития первичного спонтанного пневмоторакса. В то же время частота носительства дефицитных аллелей PIZ и PIS составила 1,7% и 2,1% соответственно и не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой.
8. Клинико-морфологические сопоставления при исследовании резектатов легких пациентов с ДСТ позволили выявить закономерности формирования различных видов эмфиземы: буллезной, в генезе которой основное значение имеют генетические особенности пациента, в частности, носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1(-1607insG) и ММП9(C-1562T), и центриацинарной, основным этиологическим фактором которой является курение, приводящее к развитию хронического воспаления уже в молодом возрасте.
9. При составлении реабилитационных и профилактических программ для пациентов с бронхолегочным синдромом ДСТ персонифицированный подход, учитывающий клинический вариант синдрома, позволяет существенно увеличить резерв для улучшения функциональных возможностей организма, а также для психологической и социальной адаптации пациента.

Практические рекомендации

1. При обследовании лиц с ДСТ независимо от повода обращения необходимо активно выявлять клинико-функциональные признаки бронхолегочного синдрома с помощью опросника ECSC для диагностики хронического бронхита, Наймигенского опросника, шкалы MRC, а также проводить спирометрическое и эхокардиографическое обследование не реже одного раза в год.
2. Для своевременной диагностики буллезного варианта ДСТ и определения риска возникновения спонтанного пневмоторакса целесообразно проведение МСКТ ОГК всем пациентам с ДСТ мужского пола в возрасте 15-18 лет.
3. В случае выявления субплеврально расположенных апикальных булл пациент с ДСТ должен быть информирован о необходимости модификации образа жизни, недопустимости курения и риске возникновения спонтанного пневмоторакса, в том числе малосимптомного.
4. При выявлении признаков бронхолегочного синдрома ДСТ целесообразно провести оценку факторов риска и определение клинического варианта синдрома (бронхитического, буллезного, гипервентиляционного, торакодиафрагмального) с помощью соответствующего алгоритма.
5. У всех пациентов с ДСТ необходимо уточнять анамнез курения, проводить профилактику закуривания, либо, в случае регулярного курения, повышать мотивацию пациента и оказывать другие виды помощи, направленные на отказ от курения.
6. Все пациенты с ДСТ нуждаются в определении особенностей их психовегетативного статуса с использованием опросника Вейна, шкалы САН, шкалы Спилбергера-Ханина, госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

7. При медико-генетическом консультировании пациентов с ДСТ, в том числе для определения индивидуального риска возникновения либо рецидивирования спонтанного пневмоторакса, целесообразно определять носительство мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ ММП1 (-1607insG) и ММП9 (C-1562T).
8. У пациентов, перенесших эпизод первичного спонтанного пневмоторакса, необходимо активно выявлять признаки наследственных нарушений соединительной ткани и диагностировать клинические синдромы ДСТ, в том числе с использованием дополнительного лабораторно-инструментального обследования.
9. При выборе тактики хирургического пособия при первичном спонтанном пневмотораксе целесообразно рассчитывать индивидуальный риск возникновения рецидива с помощью предложенного калькулятора.
10. Все пациенты с бронхолегочным синдромом ДСТ нуждаются в наблюдении в условиях специализированного реабилитационного центра, либо, при его отсутствии, в осуществлении реабилитационных и профилактических мероприятий на первичном этапе оказания медицинской помощи в соответствии с типовыми программами реабилитации и принципами профилактики.

Сокращения и условные обозначения

ААТ	- альфа1-антитрипсин
БЭ	- буллезная эмфизема легких
Бр	- бронхитический вариант бронхолегочного синдрома
Бул	- буллезный вариант бронхолегочного синдрома
Гв	- гипервентиляционный вариант бронхолегочного синдрома
ДСТ	- дисплазия соединительной ткани
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖС	- жизнеспособность
ИЛ-8	- интерлейкин-8
ИМТ	- индекс массы тела
ИП	- индукция плевродеза
КОЕ	- колониеобразующие единицы
КТВР	- компьютерная томография высокого разрешения
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
ММП	- матриксные металлопротеиназы
МОС	- максимальная объемная скорость
ННСТ	- наследственные нарушения соединительной ткани
ОАС	- общая антиоксидантная способность
ОГК	- органы грудной клетки
ОЗ	- общее здоровье
ОЕЛ	- общая емкость легких
ООЛ	- остаточный объем легких
ООС	- общая окислительная способность
ОФВ1	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПАЭ	- панацинарная эмфизема
ПЗ	- психологическое здоровье
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РП	- реабилитационный потенциал

РЭ	- роль эмоциональных проблем
СА	- социальная активность
СДЛА	- систолическое давление в легочной артерии
СОС	- средняя объемная скорость
СП	- спонтанный пневмоторакс
ТБД	- трехеобронхиальная дискинезия
ТИМП	- тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
Тд	- торакодифрагмальный вариант
ФА	- физическая активность
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ	- функциональная остаточная емкость
ФП	- физические проблемы
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦАЭ	- центрацинарная эмфизема
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ATS	- Американское торакальное общество
ERS	- Европейское респираторное общество
MEP	- максимальное экспираторное ротовое давление
MIP	- максимальное инспираторное ротовое давление
SNIP	- назальное инспираторное давление

Список литературы

1. Абросимов, В. Н. Гиповентиляция и гипервентиляционный синдром / В. Н. Абросимов // Респираторная медицина : в 2 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – Т. 2. – С. 511–523.
2. Абросимов, В. Н. Легочный клиренс, дыхательная техника и кинезитерапия в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / В. Н. Абросимов. – Рязань, 2005. – 88 с.
3. Авдеев, С. Н. Пневмоторакс / С. Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2005. – № 10. – Т. 7. – С. 874–882.
4. Авдеев, С. Н. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей / С. Н. Авдеев, Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 81–87.
5. Авдеев, С. Н. Функциональные тесты оценки силы дыхательных мышц в клинической практике / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 104–113.
6. Аверьянов, А. В. Эмфизема легких / А. В. Аверьянов // Респираторная медицина : в 2 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – Т. 1. – С. 651–655.
7. Аверьянов, А. В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 74–79.
8. Айрапетова, Н. С. Обоснование и подходы к восстановительному лечению больных с хроническими заболеваниями органов дыхания / Н. С. Айрапетова, М. А. Рассулова, А. Н. Разумов // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 104–109.
9. Алимов, А. Т. Экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Алимов Атхам Туляганович. – Москва, 1988. – 34 с.
10. Арсентьев, В. Г. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей /

- В. Г. Арсентьев, В. С. Баранов, Н. П. Шабалов. – СПб. : СпецЛит, 2014. – 188 с.
11. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матричных металлопротеаз и ангипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких // Г. Ф. Корицина [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 33-38.
 12. Атюков, М. А. Особенности лечения больных с впервые возникшим спонтанным пневмотораксом и возможности прогнозирования его рецидива : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Атюков Михаил Александрович. – СПб., 2005. – 133 с.
 13. Афендулов, С. А. Хирургическая тактика при спонтанном пневмотораксе / С. А. Афендулов, М. В. Ковалев, С. А. Мопшин // Хирургия. – 2010. – № 6. – С. 31–36.
 14. Ахмадишина, Л. З. Полиморфизм генов ферментов монооксигеназной системы и антиоксидантной защиты у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы в республике Башкортостан : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.15 / Ахмадишина Лейсан Зинуровна. – Уфа, 2004. – 22 с.
 15. Бабанов, С. А. Роль табакокурения в развитии хронических неспецифических заболеваний легких / С. А. Бабанов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2002. – № 1. – С. 53–55.
 16. Белевский, А. С. Обучение больных / А. С. Белевский, С. А. Семенюк // Респираторная медицина : в 2 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – Т. 2. – С. 782–803.
 17. Белевский, А. С. Реабилитация в пульмонологии / А. С. Белевский // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 75–77.
 18. Белов, А. А. Оценка функции внешнего дыхания: методические подходы и диагностическое значение / А. А. Белов, Н. А. Лакшина. – М. : Издательский дом «Русский врач», 2006. – 68 с.

19. Белов, А. А. Роль изменений механики дыхания и системного воспаления в формировании одышки при хронической обструктивной болезни легких / А. А. Белов, Н. А. Лакшина // Клин. медицина. – 2010. – № 1. – С. 41–45.
20. Беляева, И. В. Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани / И. В. Беляева, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Мед. альянс. – 2014. – № 1. – С. 43–53.
21. Бессонова, С. В. Особенности взаимоотношения старческой эмфиземы легких с соединительнотканной дисплазией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Бессонова Светлана Владимировна. – Рязань, 2007. – 21 с.
22. Бронхолегочная патология у детей при моногенных заболеваниях соединительной ткани (синдромах Марфана и Элерса-Данло) / М. Д. Шахназарова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 28–31.
23. Василенко, Г. П. Легочные аспекты дисплазии соединительной ткани / Г. П. Василенко, Г. Н. Верещагина, С. С. Попова // VI Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. трудов конгр. – Новосибирск, 1996. – С. 253.
24. Васнева, С. А. Особенности инфильтративного туберкулеза легких у пациентов с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Васнева Светлана Александровна. – Омск, 2005. – 21 с.
25. Вербальные характеристики одышки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ХОБЛ / Н. В. Трушенко [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 70–80.
26. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с.
27. Вершинина, М. В. Инфекции нижних дыхательных путей при дисплазии соединительной ткани как фактор риска развития ХОБЛ / М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, Н. И. Фисун // Дисплазия соединительной ткани : материалы симпози. – Омск, 2002. – С. 110–114.

28. Вершнина, М. В. Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / М. В. Вершнина // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 1 (79). – С. 15–21.
29. Вершнина, М. В. Особенности внебольничной пневмонии у больных с признаками дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Вершнина Мария Вячеславовна. – Омск, 2004. – 23 с.
30. Веселовская, М. В. Роль полиморфных вариантов генов-кандидатов хронической обструктивной болезни легких в особенностях течения заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Веселовская Мария Владимировна. – М., 2007. – 22 с.
31. Викторова, И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.15 / Викторова Инна Анатольевна. – Омск, 2004. – 43 с.
32. Влияние табакокурения на состояние респираторного тракта у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершнина [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2011. – Т. 26, № 3. – Вып. 2. – С. 46–50.
33. Высоцкий, А. Г. Буллезная эмфизема легких / А. Г. Высоцкий. – Донецк : Східний видавничий дім, 2007. – 277 с.
34. Высоцкий, А. Г. Состояние антипротеазной системы крови у больных с буллезной эмфиземой легких и спонтанным пневмотораксом / А. Г. Высоцкий // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2004. – № 2 (8). – С. 241–245.
35. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : практическое руководство для врачей / сост. Г. И. Нечаева [и др.] ; под ред. А. И. Мартынова. – Омск, 2011. – 52 с.
36. Гавалов, С. М. Дисморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей / С. М. Гавалов // Сиб. консилиум. – 2000. – № 1 (11). – С. 27–32.

37. Гавалов, С. М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С. М. Гавалов, В. В. Зеленская // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 49–52.
38. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой. – М. : Атмосфера, 2010. – 160 с. – (Серия монографий Российского респираторного общества ; гл. ред. серии А. Г. Чучалин).
39. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
40. Глотов, А. В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.36 / Глотов Андрей Васильевич. – Новосибирск, 2003. – 25 с.
41. Гноевых, В. В. Дисфункции пульмо-кардиальной системы при табакокурении у лиц молодого возраста и хронические обструктивные заболевания лёгких : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Гноевых Валерий Викторович. – Ульяновск, 2007. – 41 с.
42. Говорова, С. Е. Эффективность программы реабилитации у пациентов с буллезной эмфиземой и спонтанным пневмотораксом в центре дисплазии соединительной ткани / С. Е. Говорова, М. В. Вершинина // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 (104). – С. 110–113.
43. Говорова, С. Е. Курация пациентов с дисплазией соединительной ткани после спонтанного пневмоторакса в условиях первичной медико-санитарной помощи : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Говорова Светлана Евгеньевна. – Омск, 2012. – 22 с.
44. Горбунова, В. Н. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / В. Н. Горбунова, В. С. Баранов. – СПб. : Специальная литература, 1997. – 287 с.
45. Горемыкина, М. В. Разработка комплексной системы улучшения здоровья подростков с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед.

- наук : 14.00.33, 14.00.39 / Горемыкина Майя Валентиновна. – Семей, 2009. – 18 с.
46. Гришин, О. В. Психогенная одышка и гипервентиляционный синдром / О. В. Гришин. – Новосибирск : Манускрипт, 2012. – 224 с.
 47. Дараган, Н. В. Гипервентиляционный синдром в практике врача-пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика / Н. В. Дараган, С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 87–96.
 48. Дворецкий, Л. И. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс как проявление синдрома Марфана / Л. И. Дворецкий, А. Т. Агеев, З. Н. Аксюк // Пульмонология. – 1994. – № 3. – С. 88–91.
 49. Дидковский, Н. А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Терапевт. арх. – 2006. – № 3. – С. 70–73.
 50. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии / Г. И. Нечаева [и др.]. – М. : Союз педиатров России, 2009. – 96 с.
 51. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? // М. В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 9. – С. 14–18.
 52. Дисплазия соединительной ткани как предиктор возникновения рецидива первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста / С. Е. Говорова [и др.] // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – № 6 (72). – С. 67–70.
 53. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116–120.
 54. Друк, И. В. Школа здоровья для пациентов с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – № 1. – С. 105–108.
 55. Дубилей, Г. С. Восстановительное лечение больных с клинико-функциональными нарушениями кардио-респираторной системы при

- дисплазии соединительной ткани : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Дубилей Галина Сергеевна. – Томск, 1997. – 122 с.
56. Зеленская, В. В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Зеленская Вера Викторовна. – Новосибирск, 1998. – 22 с.
 57. Земцовский, Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани «Карфаген должен быть разрушен»? / Э. В. Земцовский // Кардиоваскулярная профилактика. – 2008. – № 6. – С. 73–76.
 58. Зубаирова, Л. В. Клинико-функциональная характеристика вегетососудистой дисфункции детей с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Зубаирова Лариса Витальевна. – Ставрополь, 2004. – 21 с.
 59. Изаксон, Э. О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких (1870 г.) / Э. Изаксон // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 41–52.
 60. Изменение ингибиторов протеаз и системы гемостаза при лечении спонтанного пневмоторакса / М. М. Абакумов [и др.] // Хирургия. – 1998. – № 1. – С. 15–18.
 61. Исследование функции внешнего дыхания у взрослых и детей с аномально расположенными хордами сердца / Т. М. Домницкая [и др.] // Терапевт. арх. – 1999. – № 3. – С. 54–57.
 62. Каганов, С. Ю. Современные вопросы определения и классификации клинических форм инфекционно-воспалительных заболеваний лёгких у детей / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина, Н. С. Лев // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 62–65.
 63. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : Элби-СПб, 2009. – 704 с.
 64. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Т. И. Кадурина. – СПб. : Невский диалект, 2000. – 271 с.

65. Ким, Г. А. Вопросы эпидемиологии спонтанного пневмоторакса (анализ 1246 случаев) / Г. А. Ким, А. А. Пичуров // Фундаментальная наука и клиническая медицина. – 2012. – Т. 15. – С. 137–138.
66. Клеменов, А. В. Клиническое значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Клеменов Алексей Викторович. – М., 2005. – 42 с.
67. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани / И. А. Викторова [и др.] // Рос. мед. вести. – 2009. – Т. XIV. – № 1. – С. 76–86.
68. Клинико-функциональные составляющие бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершнина [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 2. – С. 34–40.
69. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершнина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 21–27.
70. Клячкин, Л. М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов : руководство для врачей / Л. М. Клячкин, А. М. Щегольков. – М. : Медицина, 2000. – 328 с.
71. Комаров, Р. Н. Тактика лечения больных с рецидивирующим спонтанным пневмотораксом: необходимо ли активное хирургическое лечение / Р. Н. Комаров, В. Ю. Горшков, Н. В. Комаров // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – № 5. – С. 11–14.
72. Комплексная реабилитация больных с дисплазией соединительной ткани в условиях многопрофильного клинического учреждения / Г. И. Нечаева [и др.]. – Омск, 2001. – С. 39–44.
73. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака : методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития / А. Г. Чучалин [и др.]. – М., 2003. – 48 с.

74. Компьютерная томографическая денситометрия в диагностике хронических обструктивных болезней легких / А. Ю. Васильев [и др.] // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
75. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 46–51.
76. Королев, Б. А. Аномалии и пороки развития легких / Б. А. Королев, Б. Е. Шахов, А. В. Павлунин. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2002. – 302 с.
77. Кучмаева, Т. Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Кучмаева Татьяна Борисовна. – Владикавказ, 2008. – 22 с.
78. Лагодина, Н. А. Клиническая оценка недифференцированной соединительнотканной дисплазии при синдроме бронхиальной обструкции у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Лагодина Наталья Александровна. – Ставрополь, 2006. – 23 с.
79. Леншин, А. В. Синдром Марфана как фактор риска осложненного течения туберкулеза легких / А. В. Леншин [и др.] // Бюл. физ. и пат. дых. – 2012. – № 44. – С. 137–144.
80. Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения / М. В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 14–16.
81. Малявин, А. Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / А. Г. Малявин, В. А. Епифанов, И. И. Глазкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
82. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей / Г. В. Яцык [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 80–84.

83. Махамадаминов, А. Г. Изменение механики дыхания и сурфактантной системы легких при экспираторном стенозе трахеи и главных бронхов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Махамадаминов Абдунаби Ганиевич. – Ташкент, 1991. – 23 с.
84. Менделевич, В. Д. Клиническая медицинская психология : практическое руководство / В. Д. Менделевич. – М. : Медпресс, 1998. – 542 с.
85. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти / Г. И. Нечаева [и др.] // Рос. мед. вести. – 2004. – № 3. – С. 25–33.
86. Морозов, С. Л. Особенности кардио-респираторной системы у больных зрелого возраста с воронкообразной деформацией грудной клетки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Морозов Сергей Леонидович. – Омск, 2008. – 21 с.
87. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций / Комитет экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 1. – С. 5–36.
88. Наследственные нарушения соединительной ткани : Российские рекомендации / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 4 (96). – 32 с. – (приложение № 1).
89. Наследственные нарушения соединительной ткани : Российские рекомендации / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). – С. 1–24. – (приложение № 5).
90. Нестеренко, З. В. Врожденная дисплазия соединительной ткани и обструктивные бронхиты у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Нестеренко Зоя Васильевна. – М., 1999. – 22 с.

91. Нечаев, В. И. Эмфизема легких: системные проявления болезни / В. И. Нечаев // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 54–58.
92. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск, 2006. – 200 с.
93. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов : монография / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. – Омск : БЛАНКОМ, 2007. – 186 с.
94. Нечаева, Г. И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.06 / Нечаева Галина Ивановна. – Томск, 1994. – 25 с.
95. Нечаева, Г. И. Особенности лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с синдромом вегетососудистой дистонии на фоне дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, И. В. Друк, О. В. Тихонова // Реабилитология : сб. науч. тр. – М., 2004. – С. 245–247.
96. Нечаева, Г. И. Психосоматические соотношения при дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, И. В. Друк // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. – 2005. – № 3. – С. 78–81.
97. Нечаева, Г. И. Респираторная медицина и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г. И. Нечаева, М. В. Вершинина, С. Е. Говорова // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 5–11.
98. Овчаренко, С. И. Влияние недостаточности альфа1-антитрипсина на поражение легких / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 79–86.
99. Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 70–74.
100. Основы реабилитации при дисплазии соединительной ткани : учебно-методическое пособие / Т. Е. Чернышова [и др.]. – Ижевск : Изд-во ИГМА, 2012. – 58 с.
101. Патогенетические аспекты возникновения спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани в зависимости

- от факта табакокурения / С. Е. Говорова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 41–45.
102. Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: клинико-морфологические параллели / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 340–349.
 103. Перцева, Т. А. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в формировании индивидуальных программ реабилитации / Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина, Е. В. Богуславская // Укр. пульмонол. журнал. – 2004. – № 3. – С. 31–34.
 104. Пичуров, А. А. Спонтанный пневмоторакс – анализ 1489 случаев / А. А. Пичуров [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – Т. 172. – № 5. – С. 82–88.
 105. Плотность легочной ткани у лиц молодого возраста с хроническим бронхитом и дисплазией соединительной ткани / А. К. Байгенжин [и др.] // Казан. мед. журн. – 2007. – № 5 (прилож.). – С. 72–73.
 106. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинико-морфологическое исследование / Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 61–66.
 107. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии / В. И. Маколкин [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – № 11. – С. 77–80.
 108. Полиморфизм промоторных областей генов матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9 и ММП-12) у больных хронической обструктивной болезнью легких и здоровых жителей Республики Башкортостан / Г. Ф. Корытина [и др.] // Генетика. – 2008. – Т. 44. – № 2. – С. 242–249.
 109. Потапов, В. В. Клинико-функциональная оценка кардиореспираторной системы при некоторых проявлениях наследственной дисплазии соединительной ткани (синдроме Марфана и врожденных деформациях

- грудной клетки) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Потапов Виктор Владимирович. – Омск, 1994. – 157 с.
110. Пузырев, В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности альфа1-антитрипсина / В. П. Пузырев, В. Я. Савюк // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 105–115.
 111. Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы / Ф. Ю. Мухарлямов [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 99–106.
 112. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / М. Ланг [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 3 (95). – 28 с. – (Приложение 1).
 113. Респираторная мышечная дисфункция и низкая физическая активность у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершнина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 20–27.
 114. Рецидивирующий и перемежающийся первичный спонтанный пневмоторакс у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершнина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 15–19.
 115. Родионова, О. В. Инспираторно-экспираторная компьютерная томография высокого разрешения в диагностике хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Родионова Оксана Валерьевна. – Томск, 2005. – 22 с.
 116. Ролик, Н. Л. Особенности клинической картины, эмоционально-личностного и вегетативного статуса у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Ролик Наталья Леонидовна. – М., 1995. – 21 с.
 117. Роль матриксных металлопротеиназ при воспалительных заболеваниях легких / Я. Н. Шойхет [и др.] // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 3. – С. 99–102.

118. Роль полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ (ММР1, ММР9 и ММР12) в формировании предрасположенности к хроническим заболеваниям респираторной системы у детей / О. С. Целоусова [и др.] // Мед. генетика. – 2009. – № 2. – С. 11–17.
119. Романова, Л. К. Морфофункциональная характеристика структурных элементов дыхательной системы / Л. К. Романова, В. В. Ерохин // Болезни органов дыхания / под ред. Н. Р. Палеева. – М. : Медицина, 2000. – С. 13–47.
120. Рутенко, Н. А. Легочные гипоплазии и бронхоэктазия у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Рутенко Наталья Александровна. – Караганда, 2010. – 41 с.
121. Рывкин, А. И. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей со стенозирующими ларинготрахеитами / А. И. Рывкин, С. Н. Орлова, Н. С. Побединская // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 10–14.
122. Сахарова, Г. М. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике : учебное пособие / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов. – М., 2010. – 58 с.
123. Сахарова, Г. М. Табакокурение как фактор риска болезней человека / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов, С. А. Семенюк // Респираторная медицина : в 2 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – Т. 2. – С. 771–782.
124. Селезнева, Т. Д. Об экспираторном стенозе трахеи и главных бронхов / Т. Д. Селезнева // Клин. медицина – 1991. – № 12. – С. 42–44.
125. Сильвестров, В. П. Клинические аспекты трахеобронхиальной дискинезии / В. П. Сильвестров, Ю. С. Крысин // Терапевт. арх. – 2002. – № 3. – С. 36–38.
126. Синопальников, А. И. Бронхоэктазы: взгляд на проблему терапевта и хирурга / А. И. Синопальников, Я. Н. Шойхет // Терапевт. арх. – 2009. – № 3. – С. 78–82.
127. Скиба, В. П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов) / В. П. Скиба // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 54–57.

128. Смычѣк, В. Б. Реабилитация больных и инвалидов / В. Б. Смычѣк. – М. : Мед. лит., 2009. – 560 с.
129. Содержание свободной металлопротеиназы ММР9 и комплекса ММР9/ТИМР1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / В. А. Невзорова [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 75–81.
130. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 34–37.
131. Сперанская, О. И. Табачная зависимость. Перспективы исследования, диагностики, терапии / О. И. Сперанская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 159 с.
132. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования / М. В. Вершнина [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 34–39.
133. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов / М. В. Вершнина [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 43–47.
134. Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого / Г. П. Василенко [и др.] // Сиб. консилиум. – 2000. – № 1 (11). – С. 33–36.
135. Степура, О. Б. Применение компьютерной системы (принцип поток-объем) для выявления трахеобронхиальной дискинезии у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / О. Б. Степура, А. И. Мартынов, О. Д. Остроумова // Клинический вестник. – 1995. – № 4. – С. 6–18.
136. Терминология, определение с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев [и др.] // Врожденные дисплазии соединительной ткани : материалы симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3–5.
137. Тришина, Н. Н. Компьютерная томография в диагностике обструктивных болезней легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Тришина Наталья Николаевна. – М., 2008. – 21 с.

138. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И. Е. Тюрин. – СПб. : ЭЛБИ, 2003. – 371 с.
139. Уэст, Д. Б. Патолофизиология органов дыхания : пер. с англ. под ред. А. И. Синопальникова / Д. Б. Уэст. – М. : БИНОМ, 2008. – 232 с.
140. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11–23.
141. Физические методы лечения в пульмонологии / Л. М. Клячкин [и др.]. – СПб., 1997. – 316 с.
142. Филатова, А. С. Спонтанный пневмоторакс – этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы) / А. С. Филатова, Л. М. Гринберг // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 13 (53). – С. 82–88.
143. Филатова, А. С. Эмфизема и воздушные кисты легких / А. С. Филатова, Л. М. Гринберг // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 80–86.
144. Функциональная диагностика в пульмонологии : практическое руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Атмосфера, 2009. – 192 с.
145. Харькин, А. А. Оперативное лечение неспецифического спонтанного пневмоторакса и его отдаленные результаты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Харькин Алексей Александрович. – М., 1999. – 26 с.
146. Хоменя, А. А. Влияние табакокурения на состояние органов дыхания у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Хоменя Анна Алексеевна. – Омск, 2008. – 22 с.
147. Хоменя, А. А. Состояние свободно-радикального окисления и антипротеазной защиты у лиц с дисплазией соединительной ткани при табакокурении / А. А. Хоменя, М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т. 6. – № 3-2. – С. 43–47.
148. Церебро-васкулярная реактивность у больных бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани / И. В. Друк [и др.] // Дисплазия соединительной ткани : материалы симпозиума. – Омск, 2002. – С. 105–110.

149. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у подростков / Г. И. Нечаева [и др.] // Дисплазия соединительной ткани : материалы симпозиума. – Омск, 2002. – С. 61–72.
150. Чернеховская, Н. Е. Бронхоэктатическая болезнь / Н. Е. Чернеховская // Лечащий врач. – 2004. – № 2. – С. 65–67.
151. Чикина, С. Ю. Внелабораторная оценка одышки и функционального статуса при бронхолегочной патологии (обзор литературы) / С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 98–108.
152. Чучалин, А. Г. Одышка. Патофизиологические и клинические аспекты / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 6–16.
153. Чучалин, А. Г. Персонализированная терапия, основанная на генотипировании / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 5–12.
154. Чучалин, А. Г. Практическое применение программ по лечению табачной зависимости / А. Г. Чучалин, Г. М. Сахарова, К. Ю. Новиков // Рус. мед. журн. – 2002. – № 4. – С. 149–153.
155. Шахназарова, М. Д. Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса-Данлоса / М. Д. Шахназарова, Н. Н. Розина, А. Н. Семячкина // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 118–121.
156. Шиляев, Р. Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р. Р. Шиляев, С. Н. Шальнова // Вопр. соврем. педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 61–67.
157. Школа здоровья. Табачная зависимость : руководство для врачей / под ред. М. А. Винниковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 112 с.
158. Эмфизема легких : монография / под ред. А. В. Аверьянова. – М. : Атмосфера, 2009. – 136 с. – (Серия монографий Российского респираторного общества ; гл. ред. серии А. Г. Чучалин).
159. Эндогенные и экзогенные факторы риска формирования бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани /

- М. В. Вершинина [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 10. – С. 3–11.
160. Этапы исследования респираторной функции : пособие для врачей / А. В. Черняк [и др.]. – М., 2005. – 84 с.
 161. Эффективность медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 50–55.
 162. Яковлев, В. М. Восстановительное лечение при дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, Г. С. Дубилей. – Омск : Изд-во ОГМА, 1996. – 118 с.
 163. Яковлев, В. М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Глотов, А. В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 233 с.
 164. Яковлев, В. М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева. – Омск, 1994. – 215 с.
 165. Ясногородский, О. О. О спонтанном пневмотораксе / О. О. Ясногородский [и др.] // Рус. мед. журн. – 2014. – № 30. – С. 2122–2124.
 166. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dube gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax / J. N. Painter [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 76. – P. 522–527.
 167. A preliminary assessment of alpha-1 antitrypsin S and Z deficiency allele frequencies in common variable immunodeficiency patients with and without bronchiectasis / B. L. Sansom [et al.] // Clinical & Experimental Immunology. – 2002. – Vol. 130, № 3. – P. 489–494.
 168. Abboud, R. T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema / R. T. Abboud, S. Vimalanathan // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 361–367.
 169. Aboussouan, L. S. Detection of alpha1-antitrypsin deficiency: a review / L. S. Aboussouan, J. K. Stoller // Respir. Med. – 2009. – Vol. 103, № 3. – P. 335–341.

170. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers / D. S. Rostma [et al.] // *Respir. Res.* – 2005. – Vol. 1, № 6. – P. 22.
171. Adolescents' smoking expectancies: psychometric properties and prediction of behavior change / S. K. Wahl [et al.] // *Nicotine Tob. Res.* – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 613–623.
172. Aghabiklooei, A. Lung hypoplasia and its associated major congenital abnormalities in perinatal death: an autopsy study of 850 cases / A. Aghabiklooei // *Indian J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 76, № 11. – P. 1137–1140.
173. Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function / N. Tanaka [et al.] // *Radiology.* – 2003. – Vol. 227. – P. 776–785.
174. Amorim, A. Bronchiectasis: do we need aetiological investigation? / A. Amorim, J. Gracia Roldan // *Rev. Port. Pneumol.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 32–40.
175. An autopsy case of Marfan syndrome with bronchiectasis and multiple bullae / H. Saito [et al.] // *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* – 1992. – Vol. 30. – P. 1315–1321.
176. Anhedonia as a component of the tobacco withdrawal syndrome / J. W. Cook [et al.] // *J. Abnorm. Psychol.* – 2015. – Vol. 124, № 1. – P. 215–225.
177. Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease / S. S. Hacievliyagil [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, № 5. – P. 846–854.
178. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue / A. W. Morgan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, № 10. – P. 1369–1373.
179. Atkinson, J. J. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling / J. J. Atkinson, R. M. Senior // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 12–24.
180. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 111–117.
181. ATS statement: Update on the mechanisms, assesment and management of dyspnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 4. – P. 435–452.

182. ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1390–1413.
183. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 518–624.
184. ATS/ERS Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 818–900.
185. ATS Standardization of Spirometry: 1994 update // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1107–1136.
186. Baram, D. Tracheal collapse versus tracheobronchomalacia: normal function versus disease / D. Baram // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 6. – P. 724–725.
187. Baran, S. Respiratory dysfunction in patients with Marfan syndrome / S. Baran, A. Iqnys, I. Iqnys // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 58, № 5. – P. 37–41.
188. Bares, C. B. Gender, depressive symptoms, and daily cigarette use / C. B. Bares // *J. Dual. Diagn.* – 2014. – Vol. 4, № 10. – P. 187–196.
189. Barnes, P. J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54. – P. 245–252.
190. Baskaran, S. Effect of cigarette smoke on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in albino rat / S. Baskaran, S. Lakshmi, P. R. Prasad // *J. Exp. Biol.* – 1999. – Vol. 37, № 12. – P. 1196–1200.
191. Baumann, M. H. Pneumothorax / M. H. Baumann, M. Noppen // *Respirology.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 157–164.
192. Becker, H. P. Ruccurrent pneumothorax after surgical resection treatment / H. P. Becker, B. Danz, H. U. Schmelz // *Chirurg.* – 1997. – Vol. 68, № 3. – P. 255–258.
193. Beeh, K. M. Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects / K. M. Beeh [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 634–639.

194. Belvisi, M. G. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs? / M. G. Belvisi, K. M. Bottomley // *Inflamm Res.* – 2003. – Vol. 52. – P. 95–100.
195. Bense, L. Bilateral bronchial anomaly. A pathogenetic factor in spontaneous pneumothorax / L. Bense, G. Eklund, L. G. Wiman // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1992. – Vol. 146, № 2. – P. 513–516.
196. Burney, P. G. The European Community Respiratory Health Survey II (ECRHS II) [Электронный ресурс] / P. G. Burney, D. Jarvis. – 2002. – Режим доступа: www.ecrhs.org.
197. Bruckner-Tuderman, L. Genetic diseases of the extracellular matrix: more than just connective tissue disorders / L. Bruckner-Tuderman, P. Bruckner // *J. Mol. Med.* – 1998. – Vol. 76. – P. 226–237.
198. Byers, P. H. Collagens: building blocks at the end of the development line / P. H. Byers // *Clin. Genet.* – 2000. – Vol. 58, № 4. – P. 270–279.
199. Can CT scanning be used to select patients with unilateral primary spontaneous pneumothorax for bilateral surgery? / A. D. Sihoe [et al.] // *Chest.* – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 380–383.
200. Canals, R. I. Bullous emphysema in a smoker of marijuana and tobacco / R. I. Canals, E. V. Redondo, M. A. Verger // *Arch. Bronconeumol.* – 2009. – Vol. 45, № 7. – P. 357–358.
201. Casali, C. Role of blebs and bullae detected by high-resolution computed tomography and recurrent spontaneous pneumothorax / C. Casali [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95, № 1. – P. 249–255.
202. Casha, A. R. Is there a biomechanical cause for spontaneous pneumothorax? / A. R. Casha [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45, № 6. – P. 1011–1016.
203. Cauwe, B. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases / B. Cauwe, P. E. Van

- den Steen, G. Opdenakker // *Crit. Rev Biochem Mol Biol.* – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 113–185.
204. Chen, W. W. Evaluation of tobacco prevention program on knowledge, attitudes, intention and behavior of tobacco use among fourth grade students – a preliminary study / W. W. Chen, R. Lindsey // *J. Drug Educ.* – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 399–410.
 205. Choi, S. Y. What factors predict recurrence after an initial episode of primary spontaneous pneumothorax in children? / S. Y. Choi [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – № 20. – P. 961–967.
 206. Cistulli, P. A. Influence of maxillary morphology on nasal airway resistance in Marfans syndrome / P. A. Cistulli, C. E. Sullivan // *Acta Otolaryngol.* – 2000. Vol. 120. – P. 410–413.
 207. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dube syndrome / S. K. Khoo [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 39. – P. 906–912.
 208. Cole, W. G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue diseases / W. G. Cole // *J. Pediatr. Orthop.* – 1993. – Vol. 13, № 3. – P. 392–403.
 209. Collard, P. Respiratory failure due to tracheobronchomalacia / P. Collard, L. Freitag, M. S. Reynaert // *Torax.* – 1996. – Vol. 51. – P. 224–226.
 210. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema / P. A. Gevenois [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 187–192.
 211. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – № 24. – P. 67–73.
 212. Corsico, A. G. Pulmonary involvement in patients with Marfan Syndrome / A. G. Corsico [et al.] // *Panminerva Med.* – 2014. – Vol. 56, № 2. – P. 177–182.
 213. Cough and phlegm are important predictors of health status in smokers without COPD / Y. E. Heijdra [at al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, № 5. – P. 1427–1433.
 214. Coxson, H. O. Computed tomography and monitoring of emphysema / H. O. Coxson // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1075–1077.

215. Crane, N. A. Gender differences in the associations among marijuana use, cigarette use, and symptoms of depression during adolescence and young adulthood / N. A. Crane, S. A. Langenecker, R. J. Mermelstein // *Addict Behav.* – 2015. – № 49. – P. 33–39.
216. Daniel, R. Spontaneous pneumothorax and alpha 1-antitrypsin deficiency / R. Daniel, L. Teba // *Respir. Care.* – 2000. – Vol. 45. – P. 327–329.
217. De Paepe, A. Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype / A. De Paepe, L. Nuytinck // *Acta Clin. Belg.* – 2001. – Vol. 56, № 1. – P. 10–16.
218. De Serres, F. J. PI S and PI Z alpha1-antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data / F. J. de Serres, I. Blanco, E. Fernandez-Bustillo // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2007. – Vol. 67, № 4. – P. 184–208.
219. DeMeo, D. L. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial / D. L. DeMeo, C. P. Hersh, E. A. Hoffman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176, № 1. – P. 42–48.
220. Depression and smoking across 25 years of the Normative Aging Study / T. Kinnunen [et al.] // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2006. – Vol. 36, № 4. – P. 413–423.
221. Dessel, N. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms in adults / N. Dessel [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 11. – CD011142.
222. Differences between smokers and nonsmokers with anxiety disorders / S. B. Morissette [et al.] // *Anxiety Disord.* – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 597–613.
223. Dixhoom, J. Van. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome / J. Van Dixhoom, H. J. Duivenvoorden // *J. Psychosomatic Res.* – 2004. – Vol. 29. – P. 199–206.
224. Do bullae indicate a predisposition to recurrent pneumothorax? / H. J. Smit [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2000. – Vol. 73. – P. 356–359.
225. Dowton, S. B. Respiratory complications of Ehlers-Danlos type IV / S. B. Dowton, S. Pincott, L. Demmer // *Clin. Genet.* – 1996. – Vol. 50. – P. 510–514.

226. Dyhdalo, K. Pulmonary histologic changes in Marfan Syndrome: a case series and literature review / K. Dyhdalo, C. Farver // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2011. – № 136. – P. 857–863.
227. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997 / P. Beighton [et al.] // *Am. J. Med. Gen.* – 1998. – Vol. 77, № 1. – P. 31–37.
228. Eriksen, W. Smoking and the functional status of young adults / W. Eriksen, B. Natvig, D. Brunsgaard // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1999. – Vol. 17, № 3. – P. 174–179.
229. Factors determining pulmonary function in adolescent idiopathic thoracic scoliosis / C. Kearon [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148, № 2. – P. 288–294.
230. Faling, L. J. Pulmonary rehabilitation: Physical modalities / L. J. Faling // *Clin. Chest Med.* – 1986. – Vol. 7. – P. 599–603.
231. Fiore, M. C. Clinical practice. Treating smokers in the health care setting / M. C. Fiore, T. B. Baker // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 13. – P. 1222–1231.
232. Foster, M. E. Bronchiectasis and Marfan syndrome / M. E. Foster, D. R. Foster // *Thorax.* – 1989. – Vol. 44. – P. 978–979.
233. Fuemmeler, B. Individual- and community-level correlates of cigarette-smoking trajectories from age 13 to 32 in a U.S. population-based sample / B. Fuemmeler [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2013. – № 1. – V. 132. – P. 301–308.
234. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation / D. E. O'Donnell [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1489–1497.
235. Glesby, M. J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum / M. J. Glesby, R. E. Pyeritz // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262, № 4. – P. 523–528.
236. Gooptu, B. Source Mechanisms of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights / B. Gooptu, U. I. Ekeowa, D. A. Lomas // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 475–488.

237. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 345–346.
238. Grahame, R. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome / R. Grahame, H. A. Bird, A. Child // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 7. – P. 1777–1779.
239. Greenlee, K. J. Matrix metalloproteinases in lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted / K. J. Greenlee, Z. Werb, F. Kheradmand // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 69–98.
240. Gupta, D. Epidemiology of pneumothorax in England / D. Gupta, A. Hansell, T. Nichols // *Thorax.* – 2000. – Vol. 12, № 5. – P. 66–71.
241. Haraguchi, S. Histogenesis of abnormal elastic fibers in blebs and bullae of patients with spontaneous pneumothorax: ultrastructural and immunohistochemical studies / S. Haraguchi, Y. Fukuda // *Acta Pathol. Jpn.* – 1993. – Vol. 43, № 12. – P. 709–722.
242. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program / H. J. Kwak [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 222. – P. 237–242.
243. How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness / J. H. Park [et al.] // *Yonsei. Med. J.* – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 392–397.
244. Hwang, H. S. The prevalence of bronchiectasis in patients with Marfan syndrome / H. S. Hwang [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – № 8. – P. 995–997.
245. Hyperventilation and exhaustion syndrome / H. Ristiniemi [et al.] // *Scand. J. Caring Sci.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 657–664.
246. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm / S. Accordini [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 1. – P. 32–39.
247. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD / P. Rytila [et al.] // *Respir. Res.* – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 69.

248. Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax / H. L. Lippert [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1991. – Vol. 4, № 3. – P. 324–331.
249. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? / I. Rahman [at al.] // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 189–193.
250. Ishikawa, Y. Physical medicine respiratory muscle aids to avert respiratory complications of pediatric chest wall and vertebral deformity and muscle dysfunction / Y. Ishikawa, J. R. Bach // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2010. – Vol. 46, № 4. – P. 581–597.
251. Ito, H. Prevention of pulmonary emphysema in rate by progesterone / H. Ito, D. Aviado // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1968. – Vol. 161, № 4. – P. 197–204.
252. Karpman, C. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome / C. Karpman, G. L. Aughenbaugh, J. H. Ryu // *Respiration*. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 219–224.
253. Kivirikko, K. I. Collagens and their abnormalities in a wide spectrum of diseases / K. I. Kivirikko // *Ann. Med.* – 1993. – Vol. 25, № 2. – P. 113–126.
254. Koul, P. A. Primary spontaneous pneumothorax and the Birt-Hogg-Dubé syndrome / P. A. Koul // *J. Postgrad. Med.* – 2013. – Vol. 59, № 4. – P. 324–325.
255. Laboratory markers for COPD in "susceptible" smokers / E. G. Tzortzaki [at al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 364, № 2. – P. 124–138.
256. Lieberman, J. Alpha1-antitrypsin Pi types in 965 COPD patients / J. Lieberman, B. Winter, A. Sastre // *Chest*. – 1986. – Vol. 89. – P. 370–373.
257. Lone, Y. A. Outcome of the surgical treatment of bullous lung disease: a prospective study / Y. A. Lone [et al.] // *Tanaffos*. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 27–33.
258. Luh, S. P. Diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax / S. P. Luh [et al.] // *Biomed. Biotechnol.* – 2010. – № 11. – P. 735–744.
259. Lung density measurements in spontaneous pneumothorax demonstrate airtrapping / H. J. Smit [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 125, № 6. – P. 2083–2090.

260. Markers of airway remodeling in induced sputum from healthy smokers / B. Avilés [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 35–40.
261. Massongo, M. Outpatient management of primary spontaneous pneumothorax: a prospective study / M. Massongo [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – № 43. – P. 582–590.
262. Matrix metalloproteinase-9 predicts pulmonary status declines in alpha1-antitrypsin deficiency / T. A. Omachi [et al.] // Respiratory Research. – 2011. – Vol. 12. – P. 35–46.
263. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Marquis [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 809–813.
264. Mireles-Cabodevila, E. A young patient with a minimal smoking history presents with bullous emphysema and recurrent pneumothorax / E. Mireles-Cabodevila [et al.] // Chest. – 2007. – № 132. – V. 1. – P. 338–343.
265. Mitlehner, W. Value of computer tomography in the detection of bullae and blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax / W. Mitlehner, M. Friedrich, W. Dissmann // Respiration. – 1992. – Vol. 59. – P. 221–227.
266. Mostafavi, S. Intermediate alpha1-antitrypsin deficiency with apical lung bullae and spontaneous pneumothorax. Presence of a Z variant in an american black / S. Mostafavi, J. Lieberman // Chest. – 1991. – Vol. 99, № 6. – P. 1545–1546.
267. Mutations of the Birt-Hogg-Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax / Y. Gunji [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44. – P. 588–593.
268. Neuville, M. Respiratory manifestations of Marfan's syndrome / M. Neuville [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 173–181.
269. Nici, L. Pulmonary rehabilitation: today and tomorrow / L. Nici, R. ZuWallack // Breathe. – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 305–311.
270. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax in young adults and children / D. Noh [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2015. – Apr, 29.

271. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers / Z. L. Borrill [et al.] // *Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 171–183.
272. Non-smoking, non-alpha1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in nonsmokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs / L. Bense [et al.] // *Chest.* – 1993. – Vol. 103, № 2. – P. 433–438.
273. Noppen, M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause / M. Noppen // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 19, № 117. – P. 217–219.
274. Occurrence of mitral valve prolapse in nonsmoker spontaneous pneumothorax patients / L. Bense [et al.] // *Chest.* – 1991. – Vol. 99, № 3. – P. 791–792.
275. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
276. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax / I. Z. Abolnik [et al.] // *J. Med. Genet.* – 1991. – Vol. 40. – P. 155–158.
277. Optimal strategy for the first episode of primary spontaneous pneumothorax in young men. A decision analysis / T. Morimoto [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 193–202.
278. Parenchymal emphysema measured by CT lung density correlates with lung function in patients with bullous disease / G. A. Gould [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 698–704.
279. Payne, T. J. Depressive symptoms among heavy cigarette smokers: the influence of daily rate, gender, and race / T. J. Payne [et al.] // *Nicotine Tob. Res.* – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 1714–1721.
280. Pearson, G. D. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders / G. D. Pearson [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 118. – P. 785–791.
281. Physical development of surgically treated patients with primary spontaneous pneumothorax / S. Fujino [et al.] // *Chest.* – 1999. – Vol. 116, № 4. – P. 899–902.

282. Prevalence of mitral valve prolapse in primary spontaneous pneumothorax / Z. I. Bitar [et al.] // *Prim. Care Respir. J.* – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 342–345.
283. Prognostic factors in patients with spontaneous pneumothorax treated with video-assisted thoracoscopy / F. M. Schramel [et al.] // *Diagn. Ther. Endosc.* – 1995. – Vol. 2. – P. 1–5.
284. Pulmonary function of patients with spontaneous pneumothorax in relation to the extent of emphysema-like changes / F. M. Schramel [et al.] // *Respir. Med.* – 1996. – Vol. 90. – P. 491–496.
285. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review) / Y. Lacasse [et al.] // *The Cochrane Library* – Issue 4. – Chichester, UK: Wiley, 2003.
286. Pyeritz, R. E. Marfan syndrome and related disorders / R. E. Pyeritz // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86, № 1. – P. 335–336.
287. Randomized controlled trial of respiratory rehabilitation / R. S. Goldstein [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1394–1397.
288. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax / R. T. Sadicot [et al.] // *Thorax.* – 1997. – Vol. 52. – P. 805–809.
289. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease / R. Casaburi [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 143. – P. 9–18.
290. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD / Y. Nishimura [et al.] // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 1232–1236.
291. Repeatability of inflammatory parameters in induced sputum of COPD patients / M. Boersma [et al.] // *COPD.* – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 321–329.
292. Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax / V. Cottin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 702–704.
293. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation. A randomised controlled trial / T. L. Griffiths [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 362–368.

294. Results of preoperative pulmonary function testing of adolescents with idiopathic scoliosis. A study of six hundred and thirty-one patients / P. O. Newton [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2005. – Vol. 87, № 9. – P. 1937–1946.
295. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. De Paepe [et al.] // *Am. J. Med. Gen.* – 1996. – Vol. 62. – P. 417–426.
296. Rigante, D. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia / D. Rigante, G. Segni, A. Bush // *Respiration.* – 2001. – Vol. 68. – P. 621–624.
297. Rocha, S. Spontaneous pneumothorax – a clue to another diagnosis / S. Rocha, L. Pereira, C. Barreto // *Rev. Port. Pneumop.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 699–704.
298. Roditi, G. H. The association of tracheomegaly and bronchiectasis / G. H. Roditi [et al.] // *Clin. Radiol.* – 1994. – Vol. 49. – P. 608–611.
299. Ruggeri, P. Bullous emphysema as first presentation of Ehlers-Danlos syndrome in monozygotic twins / P. Ruggeri, S. Calcaterra, G. Girbino // *Respir. Med. Case Rep.* – 2014. – № 14. – P. 40–42.
300. Russell, R. E. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: role of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases / R. E. Russell, A. Thorley, S. V. Culpitt // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 867–873.
301. Saita, K. Chest wall deformity found in patients with primary spontaneous pneumothorax / K. Saita [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2013. – Vol. 21, № 5. – P. 582–587.
302. Schramel, F. M. Blebs and/or bullae are of no importance and have no predictive value for recurrences in patients with primary spontaneous pneumothorax / F. M. Schramel, P. Zanen // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, № 6. – P. 1976–1977.
303. Scott, G. C. The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumothoraces / G. C. Scott, R. Berger, H. E. McKean // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 139, № 3. – P. 659–662.

304. Shoemark, A. Aetiology in adult patients with bronchiectasis / A. Shoemark, L. Ozerovitch, R. Wilson // *Respir. Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 1277–1284.
305. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F. Maltais [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 442–447.
306. Smit, H. J. The impact of spontaneous pneumothorax, and its treatment, on the smoking behaviour of young adult smokers / H. J. Smit, M. Chatrou, P. E. Postmus // *Respir. Med.* – 1998. – Vol. 92, № 9. – P. 1132–1136.
307. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax / L. Bense [et al.] // *Chest.* – 1992. – Vol. 6. – P. 1009–1012.
308. Smoking habit, respiratory symptoms and lung function in young adults / I. Urrutia [et al.] // *Eur. J. Public Health.* – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 160–165.
309. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity – a population-based study including smoking cessation after three years / U. John [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2004. – Vol. 76, № 3. – P. 287–295.
310. Spinal factors affecting pulmonary function in patients with scoliosis / H. Ran [et al.] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan. Xue Bao.* – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 194–199.
311. Spontaneous pneumothorax in flight as first manifestation of alpha-1 antitrypsin deficiency / Y. C. Lin [et al.] // *Aviat. Space Environ Med.* – 2008. – Vol. 79, № 7. – P. 704–706.
312. Stephenson, S. F. Spontaneous pneumothorax: the sharp rib syndrome / S. F. Stephenson // *Thorax.* – 1976. – Vol. 31, № 4. – P. 369–372.
313. Streeten, E. A. Pulmonary function in the Marfan syndrome / E. A. Streeten, E. A. Murphy, R. E. Pyeritz // *Chest.* – 1987. – Vol. 91, № 3. – P. 409–412.
314. The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea / J. Reardon [et al.] // *Chest.* – 1994. – Vol. 105. – P. 1046–1052.
315. The MOS-36-item Short-Form Health Survey (SF-36). Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C. A. McHorney [et al.] // *Med. Care.* – 1993. – Vol. 31. – P. 247–263.

316. The prevalence and effects of Pectus Excavatum and Pectus Carinatum on the respiratory function in children between 7-14 years old / Z. K. Coskun [et al.] // Indian J. Pediatr. – 2010. – Vol. 77, № 9. – P. 1017–1019.
317. The questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. 1987-updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema / A. Minette [et al.] // Eur. Respir. J. – 1989. – Vol. 2. – P. 165–177.
318. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B. L. Loeys [et al.] // Am. J. Med. Gen. – 2010. – Vol. 47, № 7. – P. 476–485.
319. Threshold PEP and IMT devices (PID) for COPD patient respiratory training / N. N. Meshcheriakova [et al.] / XVI-th ERS Annual Congress : Abstracts. – Munich, Germany, 2014. – P. 1143 (Suppl. European Respiratory Journal № 43 (58)).
320. Tiddens, H. The role of inflammation in airway disease: remodeling / H. Tiddens, M. Silverman, A. Bush // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162, № 2. – P. 7–10.
321. Tocchioni, F. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association / F. Tocchioni [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 508–513.
322. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth Review / K. A. Garden [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 984–1005.
323. Use of a lung function screening device for identifying patients at risk for COPD in general practice / M. Müller [et al.] // Pneumologie. – 2012. – Vol. 66, № 11. – P. 645–649.
324. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54. – P. 581–586.
325. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency / D. G. Parr [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 485–490.

326. Vaysse, B. Alcohol, tobacco, cannabis, anxiety and depression among second-year medical students. Identify in order to act / B. Vaysse [et al.] // *Sante Publique*. – 2014. – P. 26. – Vol. 5. – P. 613–620.
327. Volume correction in computed tomography densitometry for follow-up studies on pulmonary emphysema / B. C. Stoel [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P. 919–924.
328. Wallace, A. M. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases: functional importance in the development of chronic obstructive pulmonary disease? / A. M. Wallace, A. J. Sandford // *Am. J. Pharmacogenomics*. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 167–175.
329. Wang, B. Pulmonary dysfunction patterns in patients with Marfan and Marfanoid syndrome associated with scoliosis and the influencing factors / B. Wang [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. – 2010. – Vol. 48, № 9. – P. 686–689.
330. Workshop, S. The definition of emphysema, report of a National Heart, Lung and Blood Institute. Division of lung diseases / S. Workshop // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1985. – Vol. 132, № 1. – P. 182–185.
331. Wouters, E. F. Prevalence and pathophysiology of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease / E. F. Wouters, A. M. Schols // *Respir. Med.* – 1993. – Vol. 87 (Suppl B). – P. 45–47.

Приложение А

(рекомендуемое)

Типовая реабилитационная программа при бронхитическом варианте бронхолегочного синдрома

Показания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Курение табака более 2 сигарет в неделю независимо от наличия и характера респираторных симптомов;
- Хронический бронхит обструктивный и необструктивный при любой степени тяжести заболевания;
- Признаки ДСТ любой степени выраженности.

Противопоказания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Острое респираторное заболевание либо обострение хронического бронхита;
- Общие противопоказания для физических методов лечения, специфические противопоказания для конкретной методики.

Задачи реабилитационной программы:

- Полный отказ от курения либо снижение интенсивности курения;
- Формирование поведенческих навыков, позволяющих уменьшить риск возобновления курения;
- Улучшение бронхиальной проходимости;
- Уменьшение легочной гиперинфляции;
- Формирование правильного стереотипа дыхания;
- Профилактика прогрессирования ДСТ и уменьшение риска развития осложнений;
- Повышение приверженности пациентов с ДСТ к выполнению врачебных рекомендаций.

Таблица А.1 - Методы и средства реабилитации при бронхитическом варианте бронхолегочного синдрома

Методы реабилитации	Методики	Примечания
Консультирование пациентов	Индивидуальное консультирование при включении в программу, затем по потребности; Обучение в школе для пациентов с ДСТ 5 занятий по 45 мин.; Обучение в школе по отказу от курения 3 занятия по 45 мин.;	График индивидуального консультирования определяется методом отказа от курения;
Режим дня и двигательная активность	Рекомендации по режиму дня и двигательной активности даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Рекомендуется избегать ситуаций, ассоциирующихся с курением;
Организация здорового питания	Рекомендации по организации питания даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Рекомендуется избегать переедания, в период отказа от курения не употреблять алкоголь, кофе, крепкий чай;
Психологическая реабилитация	Поведенческая терапия. Индивидуальные или групповые занятия с психотерапевтом 1 раз в неделю по 45 мин. № 3;	Определяются мотивации к курению, цель отказа от курения, аспекты поведения некурящего человека, пути преодоления симптомов отмены;
Физические тренировки	Занятия на велотренажере в режимах малых или средних нагрузок 3 раза в неделю по 45 мин. 12 недель	Перед процедурой отказ от курения не менее чем на 15 часов
Лечебная физкультура	Комплекс дыхательных упражнений 3 раза в неделю 30 мин. 4 недели (диафрагмальное дыхание 10 мин., дозированное сопротивление 5 мин., позиционный дренаж 5 мин., тренировка дыхательных мышц 10 мин.) Комплексы упражнений для мышц туловища и конечностей 3 раза в нед. по 30 мин. 4 недели;	Перед процедурой отказ от курения не менее чем на 15 часов; Возможно использование аппаратных методов, дыхательных тренажеров
Лечебный массаж	Массаж воротниковой зоны 3 раза в неделю по 15 мин. № 10	Перед процедурой отказ от курения не менее чем на 15 часов
Рефлексотерапия	Стимуляция аурикулярных и корпоральных точек 3 раза в неделю по 20 мин. № 10	Перед процедурой отказ от курения не менее чем на 15 часов
Аппаратная физиотерапия	Дарсонвализация волосистой части головы 10 мин. № 10; Электросон 10-20 Гц 20 мин. № 10	Перед процедурой отказ от курения не менее чем на 15 часов
Водолечение	Жемчужные, радоновые или хлоридно-натриевые ванны 20 мин. № 10	Перед процедурой отказ от курения не менее чем на 15 часов
Респираторная физиотерапия	Ингаляции беродуала 1 мл и физраствора 2 мл через небулайзер № 10 в период полного отказа от курения	Цель назначения – профилактика обострений хронического бронхита
Медикаментозная терапия	Формотерол 12 мкг 2 раза в день, ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день, афобазол 10 мг 3 раза в день в течение 4 недель; НЗТ по показаниям по индивидуальной схеме; Метаболическая терапия по схеме 12 недель.	Цель назначения – профилактика обострений хронического бронхита и уменьшение симптомов отмены

Приложение Б (рекомендуемое)

Типовая реабилитационная программа при буллезном варианте бронхолегочного синдрома

Показания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Выявленные при рентгенологическом исследовании субплеврально расположенные буллы или блебы независимо от наличия эпизода спонтанного пневмоторакса в анамнезе;
- Отдаленный послеоперационный период после хирургического вмешательства по поводу эпизода первичного спонтанного пневмоторакса;
- Признаки ДСТ любой степени выраженности.

Противопоказания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Острое респираторное заболевание либо обострение хронического бронхита;
- Вероятность вторичного характера выявленных рентгенологических симптомов;
- Риск расхождения швов, кровотечения, инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при эпизоде первичного спонтанного пневмоторакса;
- Общие противопоказания для физических методов лечения, специфические противопоказания для конкретной методики.

Задачи реабилитационной программы:

- Нормализация биомеханики дыхания за счет ликвидации болевого синдрома, формирования правильного стереотипа дыхания и улучшения вентиляционной функции легких;
- Профилактика прогрессирования ДСТ и уменьшение риска развития осложнений;
- Повышение приверженности пациентов с ДСТ к выполнению врачебных рекомендаций.

Таблица Б.1 - Методы и средства реабилитации при буллезном варианте бронхолегочного синдрома

Методы реабилитации	Методики	Примечания
Консультирование пациентов	Индивидуальное консультирование при включении в программу, затем по потребности; Обучение в школе для пациентов с ДСТ 5 занятий по 45 мин.	Подробно обсуждаются факторы риска, клиника и возможности лечения спонтанного пневмоторакса
Режим дня и двигательная активность	Рекомендации по режиму дня и двигательной активности даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Ограничение «рывковых» нагрузок, подъема тяжестей, дайвинга, недопустимость курения
Организация здорового питания	Рекомендации по организации питания даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Сбалансированность по незаменимым аминокислотам, микроэлементам
Психологическая реабилитация	Рациональная психотерапия. Индивидуальные или групповые занятия с психотерапевтом 1 раз в неделю по 45 мин. № 3	Коррекция тревожно-фобических расстройств, связанных с возможностью рецидива пневмоторакса
Физические тренировки	Занятия на велотренажере в режимах малых или средних нагрузок 3 раза в неделю по 45 мин. 12 недель	Учитывается объем хирургического вмешательства, сроки его проведения, наличие болевого синдрома, состояние швов
Лечебная физкультура	Комплекс дыхательных упражнений 3 раза в неделю 30 мин. 4 недели (диафрагмальное дыхание 10 мин., дозированное сопротивление 5 мин., позиционный дренаж 5 мин., тренировка дыхательных мышц 10 мин.) Комплексы упражнений для мышц туловища и конечностей 3 раза в нед. по 30 мин. 4 недели	Учитывается объем хирургического вмешательства, сроки его проведения, наличие болевого синдрома, состояние швов
Лечебный массаж	Массаж воротниковой зоны или грудного отдела позвоночника 3 раза в нед. по 15 мин. № 10	
Рефлексотерапия	Стимуляция аурикулярных и корпоральных точек 3 раза в неделю по 20 мин. № 10	
Аппаратная физиотерапия	Дарсонвализация волосистой части головы 10 мин. № 10; Электросон 10-20 Гц 20 мин. № 10; Магнитотерапия 10 минут № 10; СМТ-терапия 20 минут № 10	Учитывается объем хирургического вмешательства, сроки его проведения, наличие болевого синдрома, состояние швов
Водолечение	Жемчужные, радоновые или хлоридно-натриевые ванны 20 мин. № 10	Учитывается объем хирургического вмешательства, сроки его проведения, наличие болевого синдрома, состояние швов
Медикаментозная терапия	Метаболическая терапия по схеме 12 недель	

Приложение В

(рекомендуемое)

Типовая реабилитационная программа при гипервентиляционном варианте бронхолегочного синдрома

Показания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Гипервентиляционный синдром;
- Признаки ДСТ любой степени выраженности.

Противопоказания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Острое респираторное заболевание либо обострение хронического бронхита;
- Общие противопоказания для физических методов лечения, специфические противопоказания для конкретной методики.

Задачи реабилитационной программы:

- Полное устранение либо существенное уменьшение выраженности проявлений гипервентиляционного синдрома;
- Коррекция психоэмоциональных расстройств как фонового состояния для развития гипервентиляционного синдрома;
- Формирование правильного стереотипа дыхания;
- Обучение навыкам купирования приступа гипервентиляции;
- Профилактика прогрессирования ДСТ и уменьшение риска развития осложнений;
- Повышение приверженности пациентов с ДСТ к выполнению врачебных рекомендаций.

Таблица В.1 - Методы и средства реабилитации при гипервентиляционном варианте бронхолегочного синдрома

Методы реабилитации	Методики	Примечания
Консультирование пациентов	Индивидуальное консультирование при включении в программу, затем по потребности; Обучение в школе для пациентов с ДСТ 5 занятий по 45 мин.	Подробно разъясняются сущность гипервентиляционного синдрома, генез его основных проявлений, подчеркивается доброкачественность течения, зависимость от психоэмоционального состояния
Режим дня и двигательная активность	Рекомендации по режиму дня и двигательной активности даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Подчеркивается значение рационального режима для психоэмоционального состояния
Организация здорового питания	Рекомендации по организации питания даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Сбалансированность по незаменимым аминокислотам, микроэлементам, ограничение алкоголя, кофе, крепкого чая
Психологическая реабилитация	Рациональная психотерапия. Аутогенные тренировки. Индивидуальные или групповые занятия с психотерапевтом 3 раза в неделю по 45 мин. № 12	Продолжительность и количество занятий может быть увеличено в индивидуальном порядке
Физические тренировки	Занятия на велотренажере в режимах малых или средних нагрузок 3 раза в неделю по 45 мин. 12 недель	Должны быть освоены навыки самоконтроля дыхания.
Лечебная физкультура	Упражнения для формирования правильного стереотипа дыхания (контроль частоты и глубины дыхательных движений, удлинение выдоха, диафрагмальное дыхание) 20 мин.; возвратное дыхание 5 мин.; звуковая гимнастика по 10 мин. 2-3 раза в день в течение месяца; Комплексы упражнений для мышц туловища и конечностей 3 раза в нед. по 30 мин. 4 недели	Комплексы упражнений дыхательной гимнастики применяются регулярно в домашних условиях, возвратное дыхание может использоваться для купирования симптомов ГВС.
Лечебный массаж	Массаж воротниковой зоны 3 раза в нед. по 15 мин. № 10	
Рефлексотерапия	Стимуляция аурикулярных и корпоральных точек 3 раза в неделю по 20 мин. № 10	
Аппаратная физиотерапия	Дарсонвализация волосистой части головы 10 мин. № 10; Электросон 10-20 Гц 20 мин. № 10	С учетом преобладающего типа вегетативной регуляции
Водолечение	Жемчужные, радоновые, углекислые или хлоридно-натриевые ванны, лечебные души 20 мин. № 10;	С учетом преобладающего типа вегетативной регуляции
Медикаментозная терапия	Метаболическая терапия по схеме 12 недель Бета-блокаторы, антидепрессанты, анксиолитики, ноотропы по показаниям	

Приложение Г
(рекомендуемое)

**Типовая реабилитационная программа при торакодиафрагмальном
варианте бронхолегочного синдрома**

Показания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Деформации грудной клетки и позвоночника;
- Рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких;
- Признаки ДСТ любой степени выраженности.

Противопоказания для назначения реабилитационных мероприятий:

- Острое респираторное заболевание либо обострение хронического бронхита;
- Общие противопоказания для физических методов лечения, специфические противопоказания для конкретной методики.

Задачи реабилитационной программы:

- Уменьшение выраженности рестриктивных вентиляционных нарушений за счет восстановления правильной биомеханики дыхания;
- Профилактика прогрессирования костно-мышечных нарушений, связанных с ДСТ;
- Профилактика появления или прогрессирования других признаков ДСТ и уменьшение риска развития осложнений;
- Повышение приверженности пациентов с ДСТ к выполнению врачебных рекомендаций.

Таблица Г.1 - Методы и средства реабилитации при торакодифрагмальном варианте бронхолегочного синдрома

Методы реабилитации	Методики	Примечания
Консультирование пациентов	Индивидуальное консультирование при включении в программу, затем по потребности; Обучение в школе для пациентов с ДСТ 5 занятий по 45 мин.	Объясняется сущность рестриктивного синдрома, варианты течения, методы коррекции, прогноз
Режим дня и двигательная активность	Рекомендации по режиму дня и двигательной активности даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Подчеркивается значение «мышечного корсета» и возможности его формирования
Организация здорового питания	Рекомендации по организации питания даются в рамках соответствующей темы школы для пациентов с ДСТ	Сбалансированность по незаменимым аминокислотам, микроэлементам
Психологическая реабилитация	Рациональная психотерапия. Аутогенные тренировки. Индивидуальные или групповые занятия с психотерапевтом 1 раз в неделю по 45 мин. № 3	Выявляются и корректируются симптомы дисморфобии, подчеркивается возможность компенсации костно-мышечных нарушений
Физические тренировки	Занятия на велотренажере в режимах малых или средних нагрузок 3 раза в неделю по 45 мин. 12 недель	Рекомендуется продолжить тренировки на домашнем этапе, оптимальны занятия плаванием в бассейне
Лечебная физкультура	Комплекс дыхательных упражнений 3 раза в неделю 30 мин. 4 недели (диафрагмальное дыхание 10 мин., дозированное сопротивление 5 мин., позиционный дренаж 5 мин., тренировка дыхательных мышц 10 мин.) Комплексы упражнений для мышц туловища и конечностей 3 раза в нед. по 30 мин. 4 недели;	Возможно использование аппаратных методов, дыхательных тренажеров; Рекомендуется продолжить упражнения на домашнем этапе
Лечебный массаж	Массаж воротниковой зоны, грудного отдела позвоночника 3 раза в нед. по 15 мин. № 10	По показаниям возможна мануальная терапия
Рефлексотерапия	Стимуляция аурикулярных и корпоральных точек 3 раза в неделю по 20 мин. № 10	
Аппаратная физиотерапия	Дарсонвализация волосистой части головы 10 мин. № 10; Электросон 10-20 Гц 20 мин. № 10	По показаниям возможна механотерапия с биологической обратной связью
Водолечение	Жемчужные, радоновые, углекислые или хлоридно-натриевые ванны, лечебные души 20 мин. № 10;	С учетом преобладающего типа вегетативной регуляции
Медикаментозная терапия	Метаболическая терапия по схеме 12 недель	