

На правах рукописи

Клеткин Максим Евгеньевич

**МЕТОД ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СПОНТАННОГО
ПНЕВМОТОРАКСА ПРИ БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМЕ ЛЕГКИХ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Специальность 14.01.17 – хирургия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Курск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Иванов Илья Сергеевич**

Официальные оппоненты:

Аблицов Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, институт усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии

Булынин Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной хирургии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» ноября 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Существенная социальная значимость спонтанного пневмоторакса обусловлена тем, что в последние годы растет число пациентов с буллезной эмфиземой легких и, соответственно, со спонтанным пневмотораксом, а также тем, что в структуре пациентов преобладают лица трудоспособного возраста (Михеев А. В., 2015; Неретин А. В. И соавт., 2013; Яблонский П. К. и соавт., 2010). Кроме того, до настоящего времени сохраняются определенные трудности в адекватном выборе диагностической и лечебной тактики при этом заболевании (Корымасов Е. А. и соавт., 2013; Полянцев А. А. и соавт., 2014; Токтохоев В. А. и соавт., 2016). Заболеваемость спонтанным пневмотораксом среди мужской части населения составляет от 7,4 до 28 на 100 000, а среди женской – от 1,2 до 6,0 на 100 000 (Grundy S. et al., 2012; Пахомов Г. Л. И соавт., 2010); частота же встречаемости спонтанного пневмоторакса от общего числа пациентов торакального профиля составляет от 4 до 12,5 % (Афендулов С. А. и соавт., 2009; Вачев А. Н. и соавт., 2013), а среди неотложных состояний торакального профиля доля спонтанного пневмоторакса достигает 54 % (Пичуров А. А. и соавт., 2010; Филатова А. С. и соавт., 2009).

Первичный спонтанный пневмоторакс, возникающий у пациентов без клинически явной патологии легких, в 76-100% связан с наличием субплевральных булл, обнаруживаемых лишь при выполнении компьютерной томографии (КТ) легких или торакоскопии (Авдеев С. Н., 2005; Cheng Y. L. et al., 2009). Заболеваемость первичным спонтанным пневмотораксом варьирует от 1,2 до 18 случаев на 100000 человек в год (7,4–18 среди мужчин и 1,2–6 среди женщин), а основными факторами риска его развития считаются молодой возраст (моложе 30 лет), мужской пол, наличие случаев возникновения первичного спонтанного пневмоторакса в семье, астенический тип телосложения, а также табакокурение (Вершинина М. В. и соавт., 2011; Ince A. et al., 2013).

Главным морфологическим субстратом первичного спонтанного пневмоторакса является буллезная эмфизема легких (Вершинина М. В. и соавт., 2011; Михеев А. В., 2015). Буллезная эмфизема легких – особая форма эмфиземы легких, характеризующаяся деструкцией альвеолярных стенок с формированием полостей более 1 см в диаметре. По мнению многих авторов, развитие буллезной эмфиземы легких, приводящей к возникновению спонтанного пневмоторакса, необходимо рассматривать в качестве системного прогредиентного процесса, детерминированного наследственным поражением соединительной ткани (дисплазией соединительной ткани) (Беляева И. В. и соавт., 2014; Говорова С. Е., 2011). Проявления дисплазии соединительной ткани обнаруживаются у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом (Вершинина М. В. и соавт., 2011), а частота встречаемости спонтанного пневмоторакса у пациентов с установленной дисплазией соединительной ткани составляет 4-5% (значительно выше, нежели в популяции) (Высоцкий А. Г., 2008; Говорова С. Е. и соавт., 2011).

В качестве одного из проявлений дисплазии соединительной ткани рассматриваются нарушения в метаболизме коллагена, в частности, изменение соотношения коллагена I (зрелого коллагена) и III типа (незрелого коллагена, имеющего слабые прочностные характеристики). Такие нарушения могут влиять на свойства соединительной ткани, составляющей строму легочной ткани (Говорова С. Е. и соавт., 2011; Гринцов Г. А. и соавт., 2017), так как легкие находятся в особых условиях постоянной физической нагрузки, вследствие чего к соединительнотканым белкам, определяющим стабильность и податливость, предъявляются повышенные требования (Конюшевская А. А. и соавт., 2012).

Подходы к выбору хирургической тактики при первичном спонтанном пневмотораксе существенно варьируют в медицинской литературе: от сугубо консервативного ведения таких пациентов до двусторонних резекций апикальных сегментов легких с профилактической целью (Корымасов Е. А. и соавт., 2013). Разные авторы выставляют различные показания к проведению радикального хирургического вмешательства, также дискуссионным в литературе остается вопрос определения сроков такого вмешательства (Акопов А. Л. и соавт., 2012; Афендулов С. А. и соавт., 2009; Grundy S. et al., 2012).

В связи с изложенным выше, актуальным вопросом представляется изучение содержания и соотношения I и III типов коллагена в легочной ткани и коже грудной стенки у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, а при выявлении закономерностей – определение более четких показаний к радикальному оперативному вмешательству при спонтанном пневмотораксе на фоне буллезной эмфиземы легких.

Степень разработанности темы

Ранее не выполнялись экспериментальные исследования по применению препарата солкосерил с целью усиления неоколлагеногенеза и опосредованного снижения воспалительной реакции после формирования на животных модели буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы. Не проводился и анализ клеточного состава перибронхиальных областей животных с моделью бронхиальной астмы и буллезной эмфиземы на фоне применения препарата солкосерил. Клиническое исследование содержания и соотношения I и III типов коллагена в легочной ткани и коже грудной стенки у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, не выполнялось. Также отсутствуют четкие показания к радикальному оперативному вмешательству при первом эпизоде первичного спонтанного пневмоторакса в сомнительных случаях, когда отсутствуют противопоказания и однозначные показания к нему. Все вышеперечисленное делает тему исследования актуальной и определяет цель и задачи диссертационного исследования.

Цель исследования

Создание метода определения показаний к радикальному хирургическому лечению при спонтанном пневмотораксе на фоне буллезной эмфиземы легких и методики стимуляции неоколлагеногенеза.

Задачи исследования:

1. Исследовать в экспериментальных условиях морфологические изменения в легких при искусственном индуцировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы, а также при проведения стимуляции неоколлагеногенеза препаратом солкосерил в этих группах.
2. Провести сравнительный анализ соотношения коллагена I и III типов в легочной ткани у лабораторных животных контрольной группы и при искусственном индуцировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы, а также при проведении терапии препаратом солкосерил в этих группах и оценить эффективность стимуляции неоколлагеногенеза.
3. Провести сравнительный анализ клеточного состава перибронхиальных областей у лабораторных животных контрольной группы и при искусственном индуцировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы, а также при проведении стимуляции неоколлагеногенеза препаратом солкосерил в этих группах.
4. Произвести исследование относительного содержания коллагена I типа и коллагена III типа в соединительной ткани в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложнившейся спонтанным пневмотораксом, и в контрольной группе.
5. Предложить объективный метод оценки выраженности дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом при помощи поляризационной микроскопии.
6. На основании предложенного метода оценки выраженности дисплазии соединительной ткани разработать алгоритм определения показаний к радикальному хирургическому лечению буллезной эмфиземы легких, осложненной спонтанным пневмотораксом.

Научная новизна

В экспериментальной части исследования впервые оценен коллагеностимулирующий и опосредованный противовоспалительный эффект препарата солкосерил у животных с моделью буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы как одного из компонентов медикаментозной терапии, направленной на предупреждение рецидива спонтанного пневмоторакса.

В клинической части исследования впервые изучено содержание I и III типов коллагена в легком и коже у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких и в контрольной группе (без буллезной эмфиземы и признаков дисплазии соединительной ткани) посредством применения поляризационной микроскопии, проведена оценка корреляционной связи между содержанием различных типов коллагена в легких и коже как в основной, так и в контрольной группах. На основании значений соотношения содержания I и III типов коллагена в коже

пациентов определены показания к радикальному оперативному вмешательству при первичном спонтанном пневмотораксе.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведенного экспериментального исследования достоверно установлено наличие коллагеностимулирующего и опосредованного противовоспалительного эффекта препарата солкосерил. Определена целесообразность применения препарата солкосерил в послеоперационном периоде с целью предупреждения прогрессирования буллезной эмфиземы и рецидива пневмоторакса.

Гистологический анализ структуры волокон соединительной ткани легких и кожи у пациентов с буллезной эмфиземой легких позволил установить основные показания для выполнения радикального оперативного вмешательства в сомнительных случаях уже при первом эпизоде спонтанного пневмоторакса. Определена необходимость дооперационной биопсии кожи при дренировании плевральной полости с дальнейшим исследованием значений соотношения содержания I и III типов коллагена для определения показаний к радикальной хирургической операции.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эффективность предложенной нами методики стимуляции неоколлагеногенеза в легочной ткани в эксперименте подтверждается увеличением соотношения коллагенов I и III типов на фоне введения препарата солкосерил как при моделировании буллезной эмфиземы, так и бронхиальной астмы.
2. Применение препарата солкосерил в эксперименте как при моделировании буллезной эмфиземы, так и бронхиальной астмы приводит к ускорению наступления репаративной фазы воспалительных изменений в тканях.
3. Показатель соотношения коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, достоверно меньше, чем в контрольной группе (без буллезной эмфиземы и признаков дисплазии соединительной ткани).
4. Предложенный метод оценки выраженности дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом является объективным и позволяет определить показания к радикальному хирургическому лечению буллезной эмфиземы легких.

Личный вклад автора

Автором проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме исследования. Лично проведено экспериментальное исследование, включавшее моделирование у лабораторных животных буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы, а также терапию стимулятором коллагенообразования в этих группах. Автор лично прооперировал большую часть пациентов, составившую основную группу клинического исследования.

По завершении исследования автором проведен статистический анализ результатов экспериментального и клинического исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором по результатам Регистра оформлены к печати публикации с долей личного участия 90%.

Реализация результатов работы

Результаты проведенного научного исследования внедрены в работу БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, учебную программу ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Степень достоверности и апробация результатов.

Результаты, полученные в ходе данного научного исследования, были представлены на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы пищевода. Современные хирургические подходы к лечению перитонита» (Воронеж, 2017), заседании хирургического общества Курской области (Курск, 2017), Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2018).

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований и 1 в приравненном к ним издании, входящем в систему цитирования Scopus.

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 25 апреля 2018 г. на межкафедральном заседании кафедр хирургических болезней №1, №2, хирургических болезней ФПО, оперативной хирургии и топографической анатомии, общей хирургии, патологической анатомии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста; состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (165 литературных источника: 113 – отечественные, 52 - зарубежные). Текст содержит 5 таблиц и 99 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Экспериментальный раздел исследования выполнен на 110 особях сингенных белых лабораторных крыс-самцов линии «Вистар» со средним весом 240-250 г. Эксперименты, проводимые на животных, выполнялись в соответствии с Конвенцией, утвержденной Советом Европы (Страсбург, 1986г.) о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных целях. Животные были разделены на следующие группы:

1. Контрольная группа (n=20). Содержались в одинаковых условиях с животными других групп: с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60%, температурой $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, со свободным доступом к воде. Введения лекарственных препаратов в этой группе не производилось. Выведены из эксперимента через 4 недели от начала эксперимента.
2. Модель буллезной эмфиземы (n=20). Крысам в дыхательные пути вводился раствор карипазима 20 ЕД в 0,4 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 4 недель 1 раз в 2 дня, после чего крысы были выведены из эксперимента на 29 день от его начала.
3. Модель бронхиальной астмы (n=30) использовалась для создания вторичной буллезной эмфиземы легких как возможной причины вторичного спонтанного пневмоторакса. Первоначально крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение 7 дней вводили раствор овальбумина в фосфатно-солевом буфере из расчета 0,1 мг на крысу в 1,0 мл раствора. Через неделю крысам начинали интраназально вводить раствор 5 мг овальбумина в 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия из расчета на 1 крысу. Продолжительность интраназального введения раствора овальбумина была различной в подгруппах 3а и 3б:
 - в группе 3а (n=20) срок интраназального введения раствора овальбумина составил 14 дней (по 1 введению ежедневно); крысы были выведены из эксперимента на 29 день;
 - в группе 3б (n=10) продолжительность интраназального введения раствора овальбумина была пролонгирована до 28 дней (по 1 введению ежедневно); крысы были выведены из эксперимента на 43 день.
4. Модель буллезной эмфиземы (20 крыс) с терапией солкосерилем: Сначала у животных производилось моделирование буллезной эмфиземы, как во 2 группе: в течение 4 недель крысам в дыхательные пути вводился раствор карипазима 20 ЕД в 0,4 мл 0,9% раствора хлорида натрия с частотой 1 раз в 2 дня. Затем в течение 14 дней ежедневно вводили внутрибрюшинно солкосерил в дозировке из расчета 80 мг/кг в разведении 1:1 на 0,9% раствора хлорида натрия. Первое введение солкосерила производилось через день после окончания моделирования буллезной эмфиземы. На 43 день животные этой группы были выведены из эксперимента.
5. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилем (n=20). На первом этапе у животных производилось моделирование бронхиальной астмы, как в 3а группе: сначала крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение 7 дней вводили раствор овальбумина в фосфатно-солевом буфере из расчета 0,1 мг на крысу в 1,0 мл раствора, а через неделю крысам начинали интраназально вводить раствор 5 мг овальбумина в 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия из расчета на 1 крысу в течение 14 дней (по 1 введению ежедневно). На втором этапе (с 29 дня эксперимента) в течение 14 дней ежедневно вводили внутрибрюшинно солкосерил в дозировке из расчета 80 мг/кг в разведении 1:1 на 0,9%

раствора хлорида натрия. На 43 день крысы выводились из эксперимента.

Клинический раздел.

Рандомизированное проспективное простое клиническое исследование проведено на базе отделения торакальной хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница» в период с 2014 по 2017 гг. Критерии включения больных в исследование: первичный спонтанный пневмоторакс, диагностированная в предоперационном периоде или интраоперационно буллезная эмфизема легких, оперативное вмешательство в объеме буллэктомии. Критерии исключения: вторичный характер спонтанного пневмоторакса, отсутствие буллезных изменений в легких, отсутствие оперативного вмешательства (буллэктомии), сопутствующая онкопатология, отказ от участия в исследовании.

В исследование было включено 32 пациента, находившихся на обследовании и лечении по поводу спонтанного пневмоторакса, развившегося на фоне буллезной эмфиземы легких, в отделении торакальной хирургии Курской областной клинической больницы с 2014 по 2017 гг. (основная группа). Мужчин было 28 (87,5%), женщин – 4 (12,5%). Средний возраст пациентов в этой группе составил $34,0 \pm 13,5$ лет.

В качестве контрольной группы использовался аутопсийный материал от 30 нефиксированных трупов без явной патологии легких и фенотипических признаков ДСТ – краевые участки легкого и фрагменты кожи с грудной клетки. Материал забирался в условиях ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро» комитета здравоохранения Курской области в течение суток с момента наступления смерти. Согласно данным литературы (Ogbuishi S., Müller Z., Zink P.), соотношение коллагенов в течение этого периода после смерти остается неизменным.

Соотношение мужчин и женщин в контрольной группе было аналогично основной группе: мужчин 26 (86,67%), женщин 4 (13,33%), средний возраст на момент смерти составил $38,7 \pm 14,3$ лет.

Технология выполнения биопсии кожи и легкого для гистологического исследования, приготовление и анализ препаратов.

После рассечения кожи при проведении миниторакотомии или в месте постановки торакопорта (при выполнении видеоторакоскопической операции без торакотомии) ее край фиксировали хирургическим пинцетом. Скальпелем иссекали один кожный фрагмент размером $10,0 \times 5,0$ мм и глубиной на всю толщу кожи (без подкожной клетчатки). Забор фрагмента краевого участка легкого размерами $10,0 \times 10,0$ мм производили из резецированных участков во время хирургического вмешательства (буллэктомии).

Полученные препараты помещали в стеклянный контейнер с 10% раствором формалина, полностью прикрывающим препарат, и герметично закрывали резиновой пробкой. После 24 часовой экспозиции в растворе формалина биоптат заключали в парафиновый блок по стандартной схеме (Меркулов Г.А., 1961). Полученный препарат нарезали на микротоме

(сечение 7 μm), фиксировали на предметном стекле и окрашивали красителем Sirius Red (Сириус – красный) и гематоксилин-эозином. После этого препараты исследовали под микроскопом как в обычном, так и в поляризованном свете при помощи поляризационного микроскопа Altami Polar 2 (увеличение $\times 100$, $\times 250$, $\times 400$ и $\times 630$). Фотографирование микропрепаратов проводилось цифровой окулярной камерой Altami 3 Мрх., осуществлялась съемка 10 полей зрения при разном увеличении. Методика определения соотношения различных типов коллагена основывалась на различиях в цветовой гамме, характерной в поляризованном свете для каждого типа коллагена и переходных форм: I тип коллагена (зрелый) – красно-оранжевого цвета, III тип коллагена (незрелый) – зеленого. Установление соотношения I и III типов коллагена проводилось при помощи программ ImageJ 1.41o и Altami Studio 3.0 путем анализа цветовой гистограммы каждого определенного участка (поля зрения). Вычленение цветовых диапазонов осуществлялось на основе гистограммы каждого из анализируемых цветов. Абсолютные показатели зеленого и красного цветов спектра, полученные для каждого изучаемого поля зрения при помощи визуально-программных комплексов, переводились в относительные величины. Позднее рассчитывалась величина соотношения с учетом стандартного отклонения.

Автор выражает искреннюю благодарность доценту кафедры патологической анатомии к. м. н. Г. Н. Горяиновой за огромную помощь, оказанную при работе над морфологическими разделами исследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием встроенных функций приложения Microsoft Excel-2007 и компьютерной программы Statistica 6.0. Проводилось вычисление средних значений количественных показателей (M), стандартных ошибок среднего (m). Существенность различий средних значений оценивалась по коэффициенту Стьюдента (t). Проводился корреляционный анализ при помощи рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования

Морфологические изменения легких у крыс при моделировании буллезной эмфиземы и при последующей терапией стимулятором коллагенообразования.

При моделировании буллезной эмфиземы отмечаются изменения всех структурных элементов легкого. Наибольшие изменения развиваются в бронхиолах и альвеолах: происходит выраженный спазм и расширение бронхиол, инфильтрация и деструкция стенок, слущивание эпителия, перибронхиальная инфильтрация и фиброз. Расширяются альвеолярные ходы. Межалвеолярные перегородки истончаются и фрагментируются. Развивается картина панацинарной эмфиземы, формируются множественные воздушные бронхиоларно-альвеолярные и альвеолярные полости, нередко

субплевральные. Плевра над ними истончается. Сочетаются очаги субплевральной эмфиземы и фиброза. Нарушения кровообращения представлены признаками гиперемии и малокровия, сужением просвета артериол, гиалинозом их стенок.

При применении солкосерила у животных со смоделированной ранее буллезной эмфиземой отмечается более выраженная гиперемия и расширение сосудов легких, чем без терапии. Периваскулярно накапливается инфильтрат из эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, что свидетельствует о продолжающейся аллергической реакции. Однако перибронхиальные инфильтраты отличаются меньшим количеством тучных клеток. Стенки бронхов и бронхиол сохранены, очаги деструкции не встречаются, имеются небольшие участки слущивания эпителия. Не наблюдается метаплазия эпителия и полипообразные разрастания соединительной ткани. Значительно реже встречаются воздушные полости, в основном, мелкие субплевральные. Плевра над ними не повреждена.

Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких интактных крыс, при моделировании буллезной эмфиземы и при последующей терапии стимулятором коллагенообразования.

При изучении гистологических препаратов легких с использованием поляризационной микроскопии и последующем программном анализе цветовой гаммы полученных цифровых микрофотографий полей зрения у интактных крыс (группа №1, n=20) было установлено, что среднее соотношение I и III типов коллагена составляет $1,172 \pm 0,001$. Программный анализ цветовой гаммы микрофотографий, полученных при поляризационной микроскопии препаратов легких у крыс группы 2 (модель буллезной эмфиземы, n=20), выявил снижение значения соотношения I и III типов коллагена при развитии буллезной эмфиземы. Среднее соотношение I и III типов коллагена составило в этой группе $1,046 \pm 0,019$, что достоверно ниже этого соотношения у интактных крыс группы 1 ($1,172 \pm 0,001$) ($p < 0,05$). У крыс группы 4 (модель буллезной эмфиземы с последующей терапией стимулятором коллагенообразования в течение 14 дней, n=20), выявлено повышение значения соотношения I и III типов коллагена на фоне применения стимулятора коллагенообразования. Среднее соотношение I и III типов коллагена составило в группе 4 $1,296 \pm 0,010$, что достоверно выше этого соотношения как у интактных крыс группы 1 ($1,172 \pm 0,001$), так и у крыс с моделью буллезной эмфиземы группы 2 ($1,046 \pm 0,019$) ($p < 0,05$) (рисунок 1).

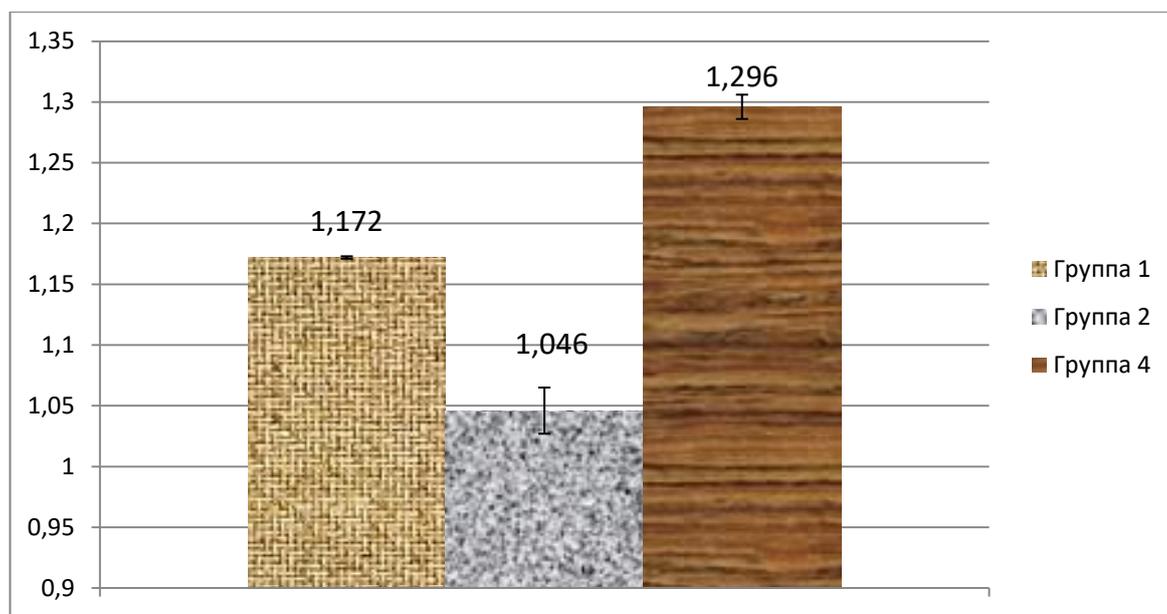


Рисунок 1 – Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс в группах 1, 2 и 4.

Клеточный состав перибронхиальных областей в легких интактных крыс, при моделировании буллезной эмфиземы и при последующей терапии стимулятором коллагенообразования.

Цитоморфометрическое исследование перибронхиальных и перибронхиолярных областей микропрепаратов легких крыс групп 1 (интактные животные), 2 (модель буллезной эмфиземы) и 4 (модель буллезной эмфиземы с последующей терапией солкосерилом), окрашенных гематоксилин-эозином, с подсчетом количества эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и клеток фибробластического ряда и последующим переводом их абсолютного числа в относительные величины дало следующие относительные значения (таблица 1).

Таблица 1 – Относительное содержание (%) различных клеточных элементов в перибронхиальных инфильтратах крыс 1 группы (интактные крысы), группы 2 (модель буллезной эмфиземы без терапии) и группы 4 (модель буллезной эмфиземы с последующей терапией солкосерилом), $M \pm m$.

	группа 1	группа 2	группа 4
эозинофилы	0,8277±0,0385	16,4319±2,7969	11,2805±2,1588
тучные клетки	0,3658±0,0302	1,7721±0,3960	0,6842±0,0963
лимфоциты	18,4403±0,6972	33,3088±3,0451	25,2543±1,4201
нейтрофилы	16,1491±0,4030	5,8683±0,7390	15,7039±0,7914
макрофаги	33,1758±0,5449	18,4463±1,7989	23,7997±1,5533
фибробласты	31,0461±0,3811	24,1851±1,6582	23,2189±0,8500

По сравнению с 1 группой (интактные крысы) в группе 2 определяется достоверное повышение относительного содержания эозинофилов (с 0,8277±0,0385% до 16,4319±2,7969%), тучных клеток (с 0,3658±0,0302% до

1,7721±0,3960%) и лимфоцитов (с 18,4403±0,6972% до 33,3088±3,0451%) ($p<0,05$), что может быть обусловлено развитием аллергической реакции на введение в дыхательные пути чужеродного белка карипазима. Одновременно наблюдается достоверное снижение относительного содержания нейтрофилов (с 16,1491±0,4030% до 5,8683±0,7390%), макрофагов (с 33,1758±0,5449% до 18,4463±1,7989%) и клеток фибробластического ряда (с 31,0461±0,3811% до 24,1851±1,6582%) ($p<0,05$). Уменьшение относительного содержания клеток фибробластического ряда и в этой группе может быть объяснено снижением их доли в инфильтрате на фоне повышения абсолютного количество воспалительных клеток.

По сравнению с 2 группой (модель буллезной эмфиземы без терапии) в группе 4 на фоне терапии солкосерилом определяется достоверное уменьшение относительного содержания эозинофилов (с 16,4319±2,7969% до 11,2805±2,1588%), тучных клеток (с 1,7721±0,3960% до 0,6842±0,0963%) и лимфоцитов (с 33,3088±3,0451% до 25,2543±1,4201%) ($p<0,05$), что может быть обусловлено влиянием солкосерила на ход воспалительного процесса (опосредованным противовоспалительным действием). Одновременно наблюдается достоверное увеличение относительного содержания нейтрофилов (с 5,8683±0,7390% до 15,7039±0,7914%) и макрофагов (с 18,4463±1,7989% до 23,7997±1,5533%) ($p<0,05$). Изменения относительного содержания клеток фибробластического ряда не достоверны.

Морфологические изменения легких у крыс при моделировании бронхиальной астмы и при последующей терапии стимулятором коллагенообразования.

Патоморфологические изменения через 28 дней эксперимента (группа 3а) представлены выраженными нарушениями кровообращения в виде гиперемии, отека и многочисленных кровоизлияний. Развивается гиалиноз сосудов. Проявления аллергической реакции в виде инфильтрации эозинофилами, лимфоцитами, скоплений тучных клеток, спазма бронхиол, накопления в их просветах слущенного эпителия и экссудата. Появляются признаки деструктивных процессов в виде разрушения межальвеолярных перегородок и стенок бронхиол. Эмфизема имеет панацинарный характер. Появляются воздушные бронхиоларно-альвеолярные полости, особенно субплеврально.

У животных группы 3б (через 42 дня эксперимента) гиперемия ткани выражена в меньшей степени. Происходит фиброз и гиалиноз стенок сосудов, сужение их просвета. На первое место выходят проявления аллергической реакции и бронхиальной астмы в виде скоплений эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов. Появляются очаги инфильтрации нейтрофилами стенок бронхиол с их разрушением, развитием грануляционной ткани в виде полипов, а также формируются абсцессы. Развивается выраженная панацинарная эмфизема, появляются воздушные полости и очаги фиброза, лентовидный субплевральный цирроз легкого.

При применении солкосерила у животных со сформированной моделью бронхиальной астмы развивается выраженная гиперемия сосудов:

артерий, вен, капилляров, однако кровоизлияния не характерны. Выявляются инфильтраты, представленные эозинофилами, лимфоцитами. Скопления лимфоцитов иногда формируют структуры, напоминающие лимфоидные фолликулы. Изменения бронхов и альвеол выражены в значительно меньшей степени, чем в группе 3 (модель бронхиальной астмы без терапии): отсутствует инфильтрация нейтрофилами и разрушение стенок бронхиол, эпителий сохранен, редко слущивается, бронхиолы проходимы, не выражено разрушение межальвеолярных перегородок. Эмфизема, в основном, носит характер центрациарной. Отсутствуют крупные воздушные полости, в том числе субплевральные, и очаги фиброза. Плевра сохранна.

Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких интактных крыс, при моделировании бронхиальной астмы и при последующей терапии стимулятором коллагенообразования.

При поляризационной микроскопии препаратов легких у крыс 3 группы (модель бронхиальной астмы, $n=30$) последующий программный анализ цветовой гаммы показал, что развитие бронхиальной астмы и вторичной буллезной эмфиземы на ее фоне сопровождается снижением значения соотношения I и III типов коллагена. Так, в группе 3а (модель бронхиальной астмы с интраназальным введением овальбумина в течение 14 дней, $n=20$) среднее соотношение I и III типов коллагена составило $1,044 \pm 0,006$. В группе 3б (модель бронхиальной астмы с пролонгированным до 28 дней интраназальным введением овальбумина, $n=10$) среднее соотношение коллагенов I и III типов составило $1,036 \pm 0,012$. Соотношение I и III типов коллагена в легких крыс как в группе 3а ($1,044 \pm 0,006$), так и в группе 3б ($1,036 \pm 0,012$) достоверно ниже этого соотношения у интактных крыс группы 1 ($1,172 \pm 0,001$) ($p < 0,05$).

При поляризационной микроскопии препаратов легких у крыс группы 5 (модель бронхиальной астмы с интраназальным введением овальбумина в течение 14 дней с последующей терапией стимулятором коллагенообразования в течение 14 дней, $n=20$) проведенный программный анализ цветовой гаммы полученных микрофотографий показал, что применение стимулятора коллагенообразования сопровождается повышением значения соотношения I и III типов коллагена. Среднее соотношение I и III типов коллагена составило в группе 5 $1,295 \pm 0,006$, что достоверно выше этого соотношения как у интактных крыс группы 1 ($1,172 \pm 0,001$), так и у крыс с моделью бронхиальной астмы группы 3а ($1,044 \pm 0,006$) ($p < 0,05$) (рисунок 2).

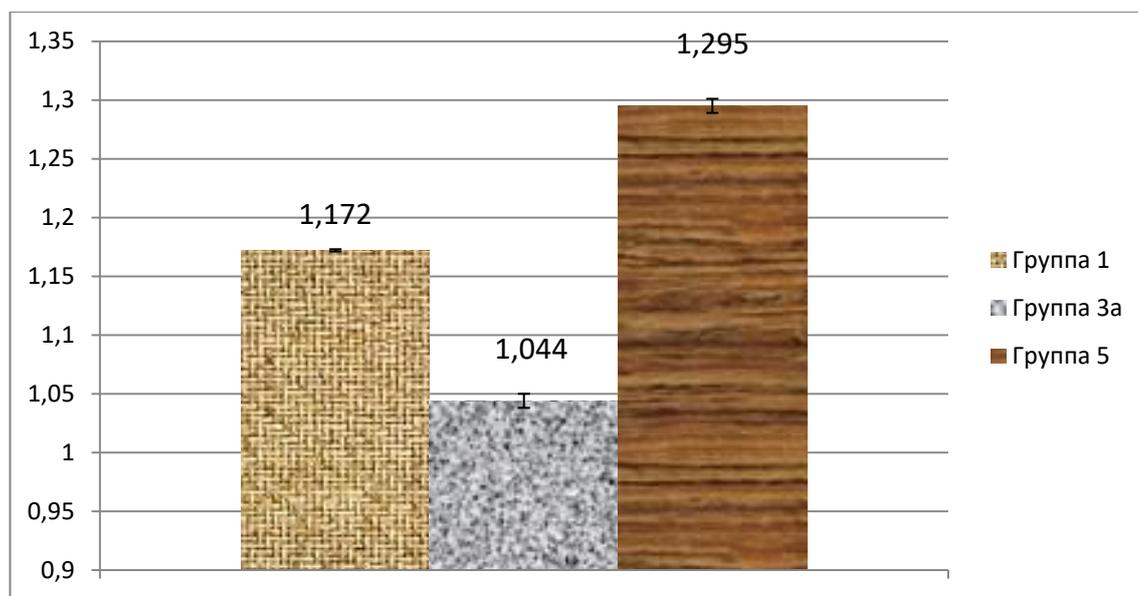


Рисунок 2 – Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс в группах 1, 3а и 5.

Клеточный состав перибронхиальных областей в легких интактных крыс, при моделировании бронхиальной астмы и при последующей терапии стимулятором коллагенообразования.

Цитоморфометрическое исследование перибронхиальных и перибронхиолярных областей микропрепаратов легких крыс групп 1 (интактные животные), 3а (модель бронхиальной астмы с интраназальным введением раствора овальбумина 14 дней) и 5 (модель бронхиальной астмы с последующей терапией солкосерилом), окрашенных гематоксилин-эозином, с подсчетом количества эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и клеток фибробластического ряда и последующим переводом их абсолютного числа в относительные величины дало следующие относительные значения (таблица 2).

Таблица 2 – Относительное содержание (%) различных клеточных элементов в перибронхиальных инфильтратах крыс 1 группы (интактные крысы), группы 3а (модель бронхиальной астмы без терапии) и группы 5 (модель бронхиальной астмы с последующей терапией солкосерилом), $M \pm m$.

	группа 1	группа 3а	группа 5
эозинофилы	0,8277±0,0385	15,5021±2,1228	13,0221±0,9041
тучные клетки	0,3658±0,0302	0,9937±0,1226	0,7551±0,0889
лимфоциты	18,4403±0,6972	23,6597±1,6603	22,0680±0,6675
нейтрофилы	16,1491±0,4030	9,3758±0,8487	14,6494±0,7208
макрофаги	33,1758±0,5449	26,9266±1,7070	22,7347±0,4969
фибробласты	31,0461±0,3811	23,5148±1,6443	26,7708±0,9993

По сравнению с 1 группой (интактные крысы) в группе 3а определяется достоверное увеличение относительного содержания эозинофилов (с 0,8277±0,0385% до 15,5021±2,1228%), тучных клеток (с 0,3658±0,0302% до 0,9937±0,1226%) и лимфоцитов (с 18,4403±0,6972% до 23,6597±1,6603%)

($p < 0,05$), что обусловлено развитием аллергической реакции при моделировании бронхиальной астмы. Одновременно наблюдается достоверное снижение относительного содержания нейтрофилов (с $16,1491 \pm 0,4030\%$ до $9,3758 \pm 0,8487\%$), макрофагов (с $33,1758 \pm 0,5449\%$ до $26,9266 \pm 1,7070\%$) и клеток фибробластического ряда (с $31,0461 \pm 0,3811\%$ до $23,5148 \pm 1,6443\%$). Уменьшение относительного содержания клеток фибробластического ряда объясняется снижением их доли в инфильтрате на фоне повышения абсолютного количество воспалительных клеток.

По сравнению группой 3а (модель бронхиальной астмы без терапии) в группе 5 на фоне терапии солкосерилом определяется достоверное увеличение относительного содержания нейтрофилов (с $9,3758 \pm 0,8487\%$ до $14,6494 \pm 0,7208\%$) и клеток фибробластического ряда (с $23,5148 \pm 1,6443\%$ до $26,7708 \pm 0,9993\%$) ($p < 0,05$), что может быть обусловлено стимуляцией пролиферации фибробластов солкосерилом. Одновременно наблюдается достоверное снижение относительного содержания тучных клеток (с $0,9937 \pm 0,1226\%$ до $0,7551 \pm 0,0889\%$) и макрофагов (с $26,9266 \pm 1,7070\%$ до $22,7347 \pm 0,4969\%$) ($p < 0,05$). Уменьшение относительного содержания этих клеток может быть объяснено влиянием солкосерила на ход воспалительного процесса (опосредованным противовоспалительным действием). Изменения относительного содержания эозинофилов и лимфоцитов не достоверны.

Результаты клинического исследования

Морфологические изменения легких у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких.

В резецированных участках легких пациентов, оперированных по поводу первичного спонтанного пневмоторакса, выявлены тяжелые изменения структурных элементов ткани легких. Толщина плевры неравномерная: имеются участки утолщения за счет фиброза и пролиферации мезотелия, а также резкого истончения и нарушения целостности. Плевра деформирована, формируются плевральные карманы, складки. Имеются очаги расслоения фиброзных волокон плевры, очаги пропитывания гемосидерином (старые кровоизлияния), лимфоцитарные инфильтраты, очаги фибриноидного некроза. Развивается выраженный субплевральный фиброз, антракоз. Имеются многочисленные субплевральные воздушные полости (блебы и буллы). Процесс формирования полостей прогрессирует: в стенках уже имеющихся полостей наблюдаются очаги фибриноидного некроза и расслоения волокнистых структур, скопления гемосидерина, инфильтраты. Стенки воздушных полостей в своем составе имеют соединительную ткань, остатки разрушенных бронхов и бронхиол, альвеолярные перегородки. Встречаются очаги «плацентизации» ткани. Стенки сохранившихся бронхиол имеют очаги инфильтрации лимфоцитами, нейтрофилами, гнойного расплавления, эпителий слущивается, подвергается метаплазии, формируются полипообразные разрастания. Стенки истончаются и расслаиваются. Просветы нередко заполнены экссудатом и слущенным эпителием. В целом, в легких развиваются цирротические изменения.

Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких.

При изучении гистологических препаратов легких с использованием поляризационной микроскопии и последующем программном анализе цветовой гаммы полученных цифровых микрофотографий полей зрения у пациентов основной группы (пациенты со спонтанным пневмотораксом) было установлено, что среднее соотношение I и III типов коллагена составляет $1,136 \pm 0,033$. При анализе микропрепаратов кожи основной группы среднее соотношение коллагена I и III типов составило $1,073 \pm 0,019$. При анализе показателей соотношения содержания типов коллагена легкого и кожи у пациентов основной группы выявлена высокая прямая корреляционная связь ($R=0,742$; $p<0,05$).

Изучение гистологических препаратов легких в контрольной группе показало, что среднее соотношение I и III типов коллагена составляет $1,392 \pm 0,067$. В препаратах кожи контрольной группы среднее соотношение коллагена I и III типов составляет $1,533 \pm 0,091$. Проведение корреляционного анализа показателей соотношения разных типов коллагена кожи и легких в контрольной группе также выявило высокую прямую корреляционную связь ($R=0,702$; $p<0,05$).

Соотношение I и III типов коллагена в легких в контрольной группе, составившее $1,392 \pm 0,067$, достоверно выше этого соотношения у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы ($1,136 \pm 0,033$) ($p<0,05$). Аналогично было выявлено различие в соотношении коллагена I и III типов в коже в контрольной группе ($1,533 \pm 0,091$), достоверно превышавшее такое соотношение в основной группе ($1,073 \pm 0,019$) ($p<0,01$) (рисунок 3).

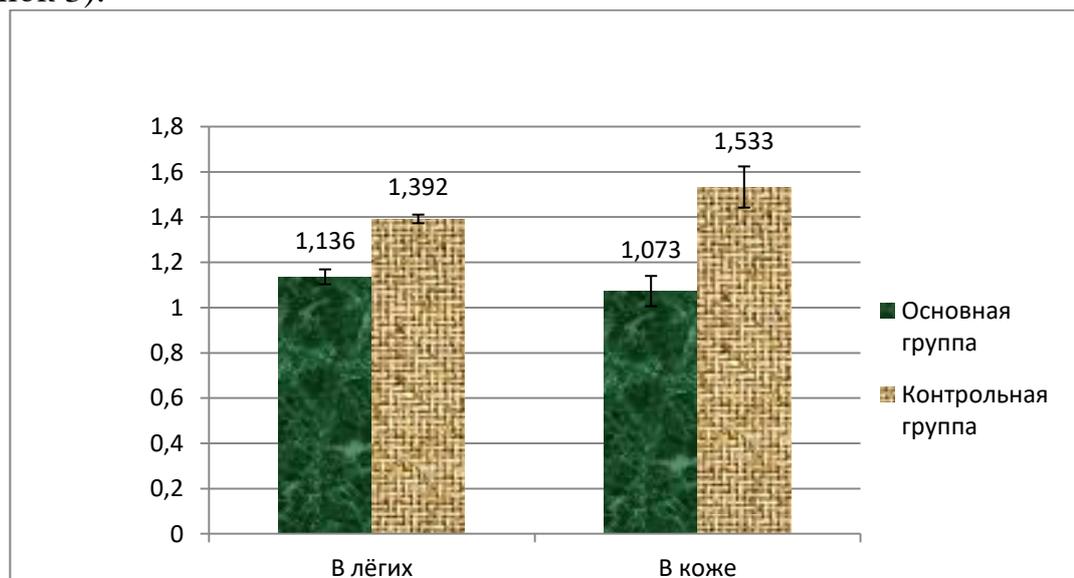


Рисунок 3 – Соотношение коллагена I и III типов в легких и коже в основной и контрольной группах.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют в пользу того, что снижение содержания коллагена I типа в легочной ткани является одной из возможных причин развития и прогрессирования буллезной эмфиземы, приводящей к возникновению спонтанного пневмоторакса. Результаты исследования дополняют представление о легочных проявлениях дисплазии соединительной ткани, так как автором не обнаружено опубликованных к настоящему времени работ, посвященных исследованию соотношения содержания разных типов коллагена в ткани легкого при буллезной эмфиземе. Результаты также подтверждают влияние нарушения в метаболизме коллагена, в частности, изменения соотношения зрелого коллагена и незрелого коллагена, имеющего слабые прочностные характеристики, на свойства соединительной ткани стромы легкого.

Наличие высокой прямой корреляционной связи между содержанием различных типов коллагена в легких и коже как в основной, так и в контрольной группах позволяет обнаружить системную патологию соединительной ткани уже лишь по ее изменениям в коже пациентов.

Определение соотношения типов коллагена путем применения поляризационной микроскопии в верификации буллезной эмфиземы легких как проявления синдрома дисплазии соединительной ткани и причины спонтанного пневмоторакса имеет существенную информативность и создает условия для дальнейшей разработки методов прогнозирования возникновения спонтанного пневмоторакса и профилактики его рецидивов.

Алгоритм определения хирургической тактики у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.

С учетом выявленных особенностей строения коллагена соединительной ткани в легких и коже у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом представляется целесообразным следующий алгоритм определения хирургической тактики в сомнительных случаях. Уже при поступлении в стационар по поводу первичного спонтанного пневмоторакса целесообразно выполнение биопсии кожи во время проведения дренирования плевральной полости с последующим определением структурных особенностей соединительной ткани с помощью поляризационной микроскопии. При выявлении признаков дисплазии соединительной ткани по соотношению коллагена I и III типов в коже (если показатель этого соотношения менее 1,188, рисунок 4) пациентам даже с первым эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса в сомнительных случаях, когда отсутствуют противопоказания к операции и однозначные показания к ней, показано выполнение планового радикального оперативного вмешательства: устранение причины пневмоторакса (буллэктомия) и профилактика его рецидива (плеврэктомия) (рисунок 5).

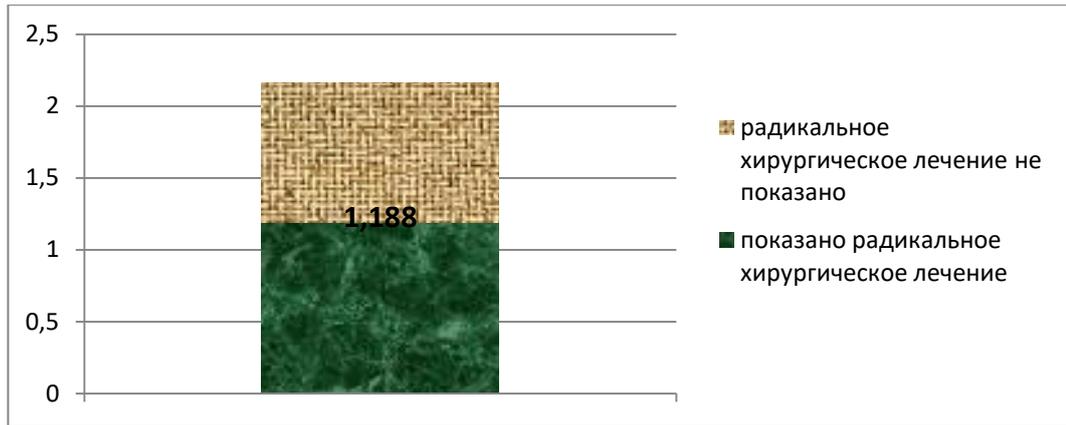


Рисунок 4 – Диапазон соотношения коллагена I и III типа, при котором показано радикальное оперативное вмешательство.

Примечание: 1,188 – максимальное соотношение I и III типов коллагена у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом.



Рисунок 5 – Алгоритм определения хирургической тактики у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.

ВЫВОДЫ:

1. Экспериментальное моделирование буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы приводит к развитию панацинарной эмфиземы, фиброза, периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации, истончению плевры, а при бронхиальной астме – и к выраженной аллергической реакции. На фоне стимуляции неоколлагеногенеза выраженность патологических изменений (как деструктивно-дегенеративных, так и воспалительных) достоверно снижается.
2. Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при экспериментальном моделировании как бронхиальной астмы ($1,044 \pm 0,006$), так и буллезной эмфиземы ($1,046 \pm 0,019$) достоверно ниже, чем у интактных крыс ($1,172 \pm 0,001$) ($p < 0,05$). Соотношения коллагена I и III типов при применении препарата солкосерил в легких крыс со сформированными моделями бронхиальной астмы ($1,295 \pm 0,006$) и буллезной эмфиземы ($1,296 \pm 0,010$) достоверно выше ($p < 0,05$), чем у животных со сформированными моделями этих заболеваний без терапии, что свидетельствует об эффективности стимуляции неоколлагеногенеза препаратом солкосерил.
3. При моделировании в эксперименте буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы в легких лабораторных животных наблюдается увеличение относительного содержания воспалительных клеточных элементов. Опосредованный противовоспалительный эффект препарата солкосерил проявляется достоверным ($p < 0,05$) снижением относительного содержания воспалительных клеточных элементов.
4. Соотношение коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, достоверно меньше, чем в контрольной группе (без буллезной эмфиземы и признаков дисплазии соединительной ткани): в легких $1,136 \pm 0,033$ и $1,392 \pm 0,067$ соответственно ($p < 0,05$), в коже $1,073 \pm 0,019$ и $1,533 \pm 0,091$ соответственно ($p < 0,01$).
5. Наличие высокой прямой корреляционной связи между содержанием различных типов коллагена в легких и коже как в основной ($R = 0,742$; $p < 0,05$), так и в контрольной ($R = 0,702$; $p < 0,05$) группах позволяет судить о системной патологии соединительной ткани лишь по ее изменениям в коже пациентов.
6. В сомнительных случаях у пациентов с первым эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса при отсутствии противопоказаний к радикальному оперативному вмешательству и при отсутствии однозначных показаний к нему выявление признаков дисплазии соединительной ткани при помощи поляризационной микроскопии биоптата кожи (значение соотношения коллагена I и III типов менее 1,188), полученного во время дренировании плевральной полости, является показанием к выполнению планового радикального оперативного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в стационар по поводу спонтанного пневмоторакса целесообразно выполнение биопсии кожи во время проведения дренирования плевральной полости с последующим определением качественных особенностей соединительной ткани с помощью поляризационной микроскопии.
2. При выявлении признаков дисплазии соединительной ткани при помощи поляризационной микроскопии в коже пациентов с первым эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса целесообразно выполнение планового радикального оперативного вмешательства: устранение причины пневмоторакса (буллэктомия) и профилактика его рецидива (плеврэктомия).
3. С целью профилактики рецидива пневмоторакса и профилактики возникновения перемежающегося пневмоторакса как проявлений дисплазии соединительной ткани пациентам показано проведение после хирургического лечения курса консервативной терапии стимулятором неокollaгeнeзa солкосерил 10 мл + 200 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно капельно, ежедневно в течение 10 дней, затем по 200 мг 3 раза в день внутрь перед едой 4 недели. Указанные курсы должны проводиться дважды в год с интервалами между ними 6 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванов, И. С. Патоморфология буллезной эмфиземы легких и спонтанного пневмоторакса (обзор литературы) / И. С. Иванов, Г. Н. Горяинова, М. Е. Клеткин // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч. конф., посвящ. 83-летию Курского гос. мед. ун-та : в 2 т. / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск, 2018. – Т. 1. – С. 251–255.
2. **Иванов, С. В. Патоморфология буллезной эмфиземы легких и спонтанного пневмоторакса / С. В. Иванов, И. С. Иванов, Г. Н. Горяинова, В. И. Темирбулатов, М. Е. Клеткин, И. А. Иванова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 43–49.**
3. **Рецидив буллезной эмфиземы легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, после радикальной буллэктомии / В. И. Темирбулатов, И. С. Иванов, О. А. Окунев, М. Е. Клеткин, А. В. Сарычев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 32–35.**
4. **Соотношение коллагена I и III типов в коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом / В. И. Темирбулатов, И. С. Иванов, М. Е. Клеткин, О. А. Окунев, И. А. Иванова // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 3. – С. 293–300.**
5. Сравнительный анализ данных КТ и видеоторакоскопии при буллезной болезни легких / Е. К. Асеева, М. М. Власова, Н. С. Жарков, М. Е. Клеткин // Молодежная наука и современность : материалы 83-ей Всерос. науч.

- конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, посвящ. 83-летию КГМУ и 85-летию со дня рождения чл.-кор. РАМН, проф. А. В. Завьялова (18-19 апр. 2018 г.). – Курск : Изд-во КГМУ, 2018. – Ч. 1. – С. 261.
- 6. Темирбулатов, В. И. Редкое наблюдение сочетания инородного тела пищевода с дивертикулом Ценкера и первичным спонтанным пневмотораксом / В. И. Темирбулатов, М. Е. Клеткин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 55–58.**
7. Темирбулатов, В. И. Современные подходы к лечению первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы) / В. И. Темирбулатов, М. Е. Клеткин // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч. конф., посвящ. 83-летию Курского гос. мед. ун-та : в 2 т. / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск, 2018. – Т. 1. – С. 306–309.
8. Темирбулатов, В. И. Современные принципы хирургического лечения первичного спонтанного пневмоторакса / В. И. Темирбулатов, И. С. Иванов, М. Е. Клеткин // Перспективы науки и образования. – 2018. – № 1 (31). – С. 257–259.
9. Темирбулатов, В. И. Современные принципы хирургического лечения первичного спонтанного пневмоторакса / В. И. Темирбулатов, И. С. Иванов, М. Е. Клеткин // Перспективы науки и образования. – 2018. – № 2 (32). – С. 259–261.
10. Хирургическое лечение первичного спонтанного пневмоторакса / М. Е. Клеткин, Д. В. Михеев, Р. О. Смирнов, Р. В. Тихонов // Молодежная наука и современность : материалы 83-ей Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, посвящ. 83-летию КГМУ и 85-летию со дня рождения чл.-кор. РАМН, проф. А. В. Завьялова (18-19 апр. 2018 г.). – Курск : Изд-во КГМУ, 2018. – Ч. 1. – С. 182.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БМУ «КОКБ» – бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области

ВТС – видеоторакоскопия

Г+Э – гематоксилин-эозин

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

КТ – компьютерная томография

ОБУЗ – областное бюджетное учреждение здравоохранения

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких