

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КЛЕТКИН МАКСИМ ЕВГЕНЬЕВИЧ

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

Специальность 14.01.17 - Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент И.С. Иванов

Курск – 2018

Оглавление

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	16
1.1. Эпидемиология и этиология буллезной эмфиземы легких и первичного спонтанного пневмоторакса	16
1.2. Патологическая анатомия буллезной эмфиземы легких и первичного спонтанного пневмоторакса.....	19
1.3. Фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.....	22
1.4. Хирургическая тактика при первичном спонтанном пневмотораксе...	24
1.5. Солкосерил как стимулятор коллагенообразования.....	26
1.6. Методы оценки соотношения коллагена I и III типов.....	28
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....	31
2.1. Экспериментальный раздел	31
2.2. Клинический раздел	33
ГЛАВА 3. Результаты экспериментального исследования.....	36
3.1. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких интактных крыс..	36
3.2. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких интактных крыс.....	37
3.3. Морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы.....	37
3.3.1. Морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.....	37
3.3.2. Морфологические изменения легких крыс при моделировании бронхиальной астмы на различных сроках.....	44
3.4. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы	67
3.4.1. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.....	67

3.4.2. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы.....	68
3.5. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы	70
3.5.1. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.....	70
3.5.2. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы на различных сроках.....	71
3.6. Влияние стимулятора коллагенообразования на морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы.....	73
3.6.1. Влияние стимулятора коллагенообразования на морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.....	73
3.6.2. Влияние стимулятора коллагенообразования на морфологические изменения легких крыс при моделировании бронхиальной астмы.....	77
3.7. Влияние стимулятора коллагенообразования на клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы.....	85
3.7.1. Влияние стимулятора коллагенообразования на клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.....	85
3.7.2. Влияние стимулятора коллагенообразования на клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы.....	86
3.8. Влияние стимулятора коллагенообразования на соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы.....	88
3.8.1. Влияние стимулятора коллагенообразования на соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.....	88

3.8.2. Влияние стимулятора коллагенообразования на соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы.....	89
ГЛАВА 4. Результаты клинического исследования.....	93
4.1. Морфологические изменения легких у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких.....	93
4.2. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы легких.....	108
4.3. Алгоритм определения хирургической тактики у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

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

ММП – матриксные металлопротеиназы

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

СО₂-лазер – углекислотный лазер

Nd:YAG-лазер – твердотельный лазер с легированным ионами неодима алюмо-иттриевым гранатом в качестве активной среды

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Спонтанный пневмоторакс – состояние, характеризующееся скоплением воздуха в плевральной полости при возникновении ее патологического сообщения с дыхательными путями вне связи с травмой грудной клетки и диафрагмы или медицинскими манипуляциями [1, 13, 39, 84, 86, 98]. Существенная социальная значимость данного заболевания обусловлена тем, что в последние годы растет число пациентов с буллезной эмфиземой легких и, соответственно, со спонтанным пневмотораксом [83], а также тем, что в структуре пациентов преобладают лица трудоспособного возраста [21, 25, 42, 54, 101, 109]. Кроме того, до настоящего времени сохраняются определенные трудности в адекватном выборе диагностической и лечебной тактики при этом заболевании [6, 9, 56, 79, 81, 92, 97, 104, 111]. 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 [1, 65, 88, 141, 158]; частота же встречаемости спонтанного пневмоторакса от общего числа пациентов торакального профиля составляет от 4 до 12,5 % [8, 9, 59], а среди неотложных состояний торакального профиля доля спонтанного пневмоторакса достигает 54 % [83, 98].

Первичный, или идиопатический, 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 [1, 13, 30, 42, 86, 101, 125, 130, 131]. 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 [1, 30, 39, 64, 72, 86, 115, 116, 118, 146].

Вторичный, или симптоматический, спонтанный пневмоторакс развивается на фоне предшествующих заболеваний, проявляющихся клинически и рентгенологически, и является, по сути, их осложнением. Риск развития вторичного спонтанного пневмоторакса увеличивается с возрастом при длительном существовании какого-либо хронического заболевания легких, главным образом, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Заболеваемость вторичным спонтанным пневмотораксом варьирует от 2 (у женщин) до 6 (у мужчин) случаев на 100000 человек в год [1, 14, 86], а основными причинами его развития являются следующие заболевания (в порядке убывания): патология дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких, астматический статус, муковисцидоз), инфекционные заболевания (туберкулез, пневмоцистная пневмония, деструктивная пневмония), интерстициальные болезни легких (идиопатический пневмосклероз, саркоидоз, интерстициальные пневмонии, гранулематоз Вегенера, лимфангиолеймиоматоз, туберозный склероз), болезни соединительной ткани (склеродермия, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Марфана, дерматомиозит, полимиозит), злокачественные опухоли (саркома, рак легкого), эндометриоз легких [1, 4, 13, 14, 46, 48, 60, 61, 62, 83, 87, 97, 116, 121, 142, 146].

Также отдельно выделяют первый эпизод спонтанного пневмоторакса и рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, при этом повторные эпизоды спонтанного пневмоторакса на ипсилатеральной стороне могут наблюдаться в различные сроки после купирования первого эпизода. В случае возникновения спонтанного пневмоторакса с контрлатеральной стороны относительно первого эпизода говорят о перемежающемся пневмотораксе. Частота рецидивов после первого эпизода спонтанного пневмоторакса без радикального оперативного вмешательства составляет 10-57%, после второго – 48-62%, после третьего – близка к 100% [8, 9, 14, 16, 53, 59, 72, 73, 77, 97, 98, 105, 111, 143].

Этиология первичного спонтанного пневмоторакса вплоть до настоящего времени остается окончательно не установленной, однако наибольшее распространение имеет точка зрения, согласно которой главным морфологическим субстратом его является буллезная эмфизема легких [39, 46, 65, 86]. Буллезная эмфизема легких – особая форма эмфиземы легких, характеризующаяся деструкцией альвеолярных стенок с формированием полостей более 1 см в диаметре. Буллами называют воздушные полости диаметром более 1 см, стенки которых представлены структурными элементами легкого. Скопления воздуха под плеврой и в интерстиции диаметром менее 1 см называются пузырями (блебы) [7, 13, 23, 24, 46].

Однозначного мнения о патогенезе развития буллезной эмфиземы в настоящее время не существует, имеют место несколько теорий: генетическая, ферментативная, обструктивная, механическая, инфекционная, сосудистая, аутоиммунная [38, 42, 46, 50, 111, 137]. 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 (ДСТ)) [1, 13, 17, 26].

Термином дисплазия соединительной ткани обозначают генетически предопределенное состояние, вызванное нарушением обмена веществ в пре- и постнатальном периодах, характеризующееся нарушениями структуры составных частей внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества) с прогрессирующим течением комплекса структурных и функциональных изменений различных органов и систем [13, 17, 37, 40, 66].

Проявления дисплазии соединительной ткани обнаруживаются у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом [39, 86], а частота встречаемости спонтанного пневмоторакса у пациентов с установленной дисплазией соединительной ткани составляет 4-5% (значительно выше, нежели в популяции) [23, 24, 31, 46, 66, 77].

В литературе довольно распространенной является гипотеза возникновения первичного спонтанного пневмоторакса, согласно которой имеется причинно-следственная связь между генетически детерминированными нарушениями структуры волокон соединительной ткани и появлением патологических субплевральных воздушных полостей (блебов и булл). В качестве подтверждения данной гипотезы приводится широко изученный факт вторичного спонтанного пневмоторакса при синдромах Марфана, Элерса – Данло и некоторых других моногенных синдромах [17, 26, 28, 39, 66, 86, 110, 129, 137].

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 [15, 26, 72], так как легкие находятся в особых условиях постоянной физической нагрузки, вследствие чего к соединительнотканым белкам, определяющим стабильность и податливость, предъявляются повышенные требования [37].

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 [6]. Разные авторы выставляют различные показания к проведению радикального хирургического вмешательства, также дискуссионным в литературе остается вопрос определения сроков такого вмешательства [4, 9, 10, 12, 16, 59, 68, 82, 141].

Одним из основных показаний к плановому оперативному вмешательству даже при первом эпизоде пневмоторакса является выявление булл или блебов [52, 109]. Однако в некоторых случаях даже компьютерная томография органов грудной клетки не позволяет визуализировать в легком

эти патологические воздушные полости, если их диаметр составляет менее 10 мм [22, 38, 82, 160].

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 выполнялось экспериментальные исследования по применению препарата солкосерил с целью влияния на усиление процессов неоколлагеногенеза и воспалительную реакцию 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 опосредованного противовоспалительного и коллагеностимулирующего 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.

Методология и методы исследования.

Методики, использованные в данном исследовании, являются общепринятыми, обладают высокой степенью достоверности результатов. Первый: гематоксилин-эозин (Г+Э) – для проведения цитоморфометрического исследования при световой микроскопии; второй: Sirius red – для определения соотношения коллагеновых волокон и структурных особенностей соединительной ткани при поляризационной микроскопии.

Выполнялось гистологическое исследование микропрепаратов резецированных участков легких пациентов и легких лабораторных животных с целью определения патологических процессов при развитии буллезной эмфиземы и их динамики на фоне применения препарата солкосерил. При статистическом анализе производился расчет средней величины количественных показателей (M), стандартного отклонения (m), рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Существенность различий средних значений оценивалась по коэффициенту Стьюдента (t). Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

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.

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.

Для получения корректных данных использовались общепринятые научные методики. Цель исследования достигнута, задачи полностью решены и соответствуют выводам и практическим рекомендациям, представленным по завершении научного исследования. Проведен детальный анализ изучаемой проблемы, научных трудов авторов, занимающихся решением подобных вопросов. Большинство статистических вычислений осуществлялось с помощью программного обеспечения Microsoft Excel-2007, Statistica 6.0.

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. Основные результаты работы доложены и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ 25 апреля 2018 г.

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 источников: 113 – отечественные, 52 – зарубежные). Текст содержит 5 таблиц и 99 рисунков.

Автор выражает искреннюю благодарность доценту кафедры патологической анатомии к. м. н. Г. Н. Горяиновой за огромную помощь, оказанную при работе над морфологическими главами диссертации, заведующему кафедрой хирургических болезней №1 Курского государственного медицинского университета, д. м. н., профессору С. В. Иванову за помощь в разработке концепции исследования, а также заведующему отделением торакальной хирургии БМУ «КОКБ» д. м. н. В. И. Темирбулатову за помощь и поддержку в организации клинического исследования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и этиология буллезной эмфиземы легких и первичного спонтанного пневмоторакса.

Заболеваемость спонтанным пневмотораксом среди мужчин составляет от 7,4 до 28 на 100 000, а среди женщин – от 1,2 до 6,0 на 100 000 [1, 65, 82, 88, 141, 158]; частота же встречаемости спонтанного пневмоторакса от общего числа больных торакального профиля составляет от 4 до 12,5 % [8, 9, 59], а среди неотложных состояний торакального профиля доля спонтанного пневмоторакса достигает 57 % [98].

Первичный спонтанный пневмоторакс, возникающий у пациентов без клинически явной легочной патологии, в 76-100% связан с наличием субплевральных булл, обнаруживаемых лишь при выполнении КТ легких или торакоскопии [1, 13, 39, 86, 125]. 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 (до 30 лет), мужской пол, наличие случаев возникновения первичного спонтанного пневмоторакса в семье, астенический тип телосложения, а также табакокурение [1, 14, 39, 82, 86, 141, 158].

Этиология первичного спонтанного пневмоторакса вплоть до настоящего времени остается окончательно не установленной, однако наибольшее распространение имеет точка зрения, согласно которой главным морфологическим субстратом его является буллезная эмфизема легких [39, 46, 86]. Буллезная эмфизема легких – особая форма эмфиземы легких, характеризующаяся деструкцией альвеолярных стенок с образованием полостей более 1 см в диаметре. Буллами называют воздушные пространства диаметром более 1 см, стенки которых образованы структурными элементами легкого. Скопления же воздуха в интерстиции и под плеврой (менее 1 см) получили название пузырей (блебы) [7, 13, 23, 24, 46].

Однозначного мнения о патогенезе развития буллезной эмфиземы в настоящее время не существует, имеют место несколько теорий, среди которых наибольшее распространение получили следующие: генетическая, ферментативная, обструктивная, механическая, инфекционная, сосудистая и аутоиммунная [17, 24, 27, 46].

Генетическая теория основана на семейной предрасположенности к развитию буллезной эмфиземы легких. В литературе описаны семьи, у представителей которых на протяжении нескольких поколений наблюдалось данное заболевание [23, 24, 91, 114, 130, 138, 150]. Формирование буллезной эмфиземы легких и развитие спонтанного пневмоторакса рассматривается в качестве системного прогрессирующего процесса, обусловленного наследственным поражением соединительной ткани (недифференцированной дисплазией соединительной ткани). Признаки дисплазии соединительной ткани выявляются у 75% пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом [46, 77, 85].

Ферментативная (протеазно-антипротеазная) теория развития буллезной эмфиземы легких в настоящее время получила наибольшее признание среди клиницистов. Согласно этой теории, пониженная концентрация в плазме крови, полное отсутствие или наличие неактивных форм α_1 -антитрипсина – ингибитора нейтрофильной эластазы и других протеиназ (трипсина, протеиназы 3, катепсина G и других) – приводит к увеличению активности протеолитических ферментов, разрушающих волокна соединительной ткани легких, в первую очередь белка эластина, что вызывает развитие эмфизематозных изменений [1, 2, 13, 23, 24, 30, 40, 46, 91, 122]. Большое значение уделяется определению уровня некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП, матриксины), повышение которых приводит к деградации коллагена I, II и III типа (коллагеназы: ММП-1, ММП-8, ММП-13), расщеплению коллагена IV, V типов, эластина, фибронектина, ламинина и желатина (желатиназы: ММП-2, ММП-9, ММП-14; а также стромелизины – ММП-3, ММП-10, ММП-15) [2, 3, 42, 46, 85].

Обструктивная теория предложена в 1949 г. Б. Е. Вотчалом. Согласно ей, сужение бронхов, обусловленное спазмом их мускулатуры, отеком слизистой и другими причинами, а также сдавление бронхиальной стенки легочной тканью на выдохе приводят к затруднению выдоха, что вызывает рост внутриальвеолярного давления. Как следствие, расширяются «коновские поры», через которые происходит шунтирование воздуха в соседние альвеолы, бронхиолы которых менее сужены, альвеолы увеличиваются в размерах, наблюдается деструкция межальвеолярных перегородок [7, 30, 46, 91, 97].

Механическая теория развития основана на утверждении, что буллезная эмфизема легких возникает вследствие перерастяжения легочной ткани с разрывом внутриацинарных структур. Перераздувание легких может наблюдаться у представителей некоторых профессий – музыкантов-духовиков, стеклодувов, водолазов, летчиков [102, 128]. Преимущественная локализация булл на верхушках легких может быть объяснена горизонтальным положением у некоторых людей I и II ребер, острый край которых постоянно травмирует верхушечные сегменты легких в процессе дыхания, вызывая тем самым нарушение перфузии, ишемию с последующим фиброзированием этой части легкого и формированием булл [153]. Кроме того, некоторые исследователи связывают развитие булл с быстрым ростом грудной клетки у подростков, когда увеличение ее в вертикальном измерении происходит стремительнее, чем в горизонтальном размере [3, 23, 24, 30, 46, 86, 91, 125].

Согласно *воспалительной теории*, неспецифическое воспаление может приводить к развитию апикальной формы буллезной эмфиземы легких. Этому способствует преимущественная локализация инфекции в верхушечных сегментах, длительностью воспаления, токсическое воздействие на ткани, развитие лимфостаза и фиброза, что приводит к ослаблению альвеолярных стенок и нарушению их перфузии, которая в силу анатомических особенностей в верхушечных сегментах и так хуже, чем в

других отделах легких. Неравномерная задержка обратного развития воспаления легочной ткани может приводить к сохраняющемуся большому сопротивлению току воздуха на выдохе, оказываемому одной или несколькими сегментарными или субсегментарными бронхиолами, что вызывает перерастяжение соответствующего участка легкого. Вирусные инфекции дыхательных путей характеризуются развитием обструктивного бронхолита, обусловленного тропизмом вирусов к слизистой бронхов и бронхиол, с растяжением участков легкого и образованием ограниченных буллезных изменений [3, 13, 23, 24, 27, 40, 46, 145].

Согласно *сосудистой теории*, причиной развития буллезной эмфиземы легких является ишемия легочной паренхимы с последующей атрофией и деструкцией межальвеолярных перегородок, возникающие в результате микротромбозов капиллярного русла, гипертрофии средней и внутренней оболочек ветвей бронхиальной артерии с уменьшением их просвета, неполноценности сосудов в области «плаща» легкого или травмы эндотелия нейтрофильной эластазой [24, 30, 43, 46]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) детерминирует рост и жизнеспособность эндотелиальных клеток, в легочных капиллярах в том числе. Подавление VEGF приводит к апоптозу эндотелия, редукции сосудов и способствует разрушению межальвеолярных перегородок [3, 43].

1.2. Патологическая анатомия буллезной эмфиземы легких и первичного спонтанного пневмоторакса.

На сегодняшний день считается общепринятым, что основным морфологическим субстратом первичного спонтанного пневмоторакса является буллезная эмфизема легких. В англоязычных публикациях буллезную эмфизему легких иногда называют «*emphysema-like changes*» (эмфиземоподобные изменения), тем самым подчеркивая патогенетические различия между буллезной и интерстициальной эмфиземой легких. В основе буллезной эмфиземы легких лежит образование булл (полости более 1 см в

диаметре) и (или) блебов (полости менее 1 см в диаметре). Считается, что буллы образуются вследствие дегенерации и атрофии межальвеолярных перегородок с последующим объединением альвеол, а в ряде случаев это сопровождается и повреждением терминальных бронхиол. Это приводит к формированию панацинарной эмфиземы, а затем буллезной эмфиземы, что наблюдается преимущественно в верхних долях легких [13, 65, 66, 97, 125, 163].

Изнутри булла выстлана альвеолярными клетками. Булла отграничивается от висцеральной плевры прослойкой легочной ткани. В отличие от буллы, блеб (bleb – волдырь, крупный пузырь), не имеет внутренней эпителиальной выстилки, не отделяется от плевры прослойкой легочной ткани, а образуется в результате отслойки или расслоения висцеральной плевры [65, 66, 97, 132].

Согласно данным литературы, в легких пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом, помимо наличия булл и блебов, отмечается централобулярная эмфизема, а в субплевральных отделах встречаются очаги пневмосклероза и ателектаза. В 2008 г. Гринберг Л. М. и Филатова А. С. описали так называемый субплевральный лентовидный цирроз, представляющий собой очаговый фиброателектаз с локализацией в верхушечном сегменте легкого, имеющий полосовидную форму и являющийся следствием неполного расправления этого участка легкого при предшествующем эпизоде спонтанного пневмоторакса. В небольшом проценте случаев (до 7 %) встречается так называемая «плацентизация» легкого, что проявляется появлением изменений легочной ткани в виде сосочковых структур, напоминающие по своему строению ворсины хориона раннего срока беременности [15, 16, 66, 36, 97, 108, 117].

Кроме того, обнаруживаются патологические изменения в терминальных и респираторных бронхиолах: инфильтрация стенок бронхиол лимфоцитами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. В просвете бронхиол также обнаруживаются клеточные элементы, что в совокупности с

вышеописанными изменениями создает картину панбронхита. Отмечается различное по степени выраженности сужение просвета бронхиол, что обусловлено увеличением содержания в бронхиолярной стенке соединительной ткани. Как правило, вокруг бронхиол развивается довольно выраженный пневмосклероз, а в эпителии бронхиол повышается количество бокаловидных клеток, в норме не превышающее 1% от числа всех клеток эпителия. Для микрососудов бронхиолярной стенки характерно полнокровие. Патологические изменения при первичном спонтанном пневмотораксе значительно затрагивают и стенки артериальных микрососудов, в которых обнаруживается разрастание адвентиции, гипертрофия мышечной оболочки, гиперплазия интимы, что приводит к облитерации просвета этих сосудов [16, 66, 117, 125, 158].

Изменения висцеральной плевры при макро- и микроскопическом исследовании в 22,5 % резецированных фрагментов у больных, оперированных по поводу первичного спонтанного пневмоторакса, характеризовались наличием точечного или линейного дефекта плевры, размеры которого не превышают 2-3 мм. Иногда в области дефекта выявляются очаги кровоизлияний или воспалительные изменения [66, 97, 125].

Морфологические изменения париетальной плевры при первичном спонтанном пневмотораксе характеризуются выраженным фиброзом, что приводит к утолщению плевры. Часто формируются очаговые воспалительные инфильтраты, которые состоят из нейтрофилов и лимфоцитов. Также характерны участки десквамации мезотелия, наложения фибрина, пролиферация клеток мезотелия и макрофагов с единичными гигантскими многоядерными клетками. Выраженность воспалительных изменений в плевре выше в случае рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, это же справедливо и относительно выраженности пролиферации мезотелиальных клеток [16, 66, 97].

Примерно в трети случаев у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом определяются внутривисцеральные спайки в виде тонких тяжей между висцеральным и париетальным листками плевры, которые микроскопически являются участками грануляционной ткани с фиброзом и полнокровными толстостенными сосудами, частично тромбированными. При рецидивирующем первичном спонтанном пневмотораксе частота встречаемости спаек выше, чем при первом эпизоде [16, 97].

Таким образом, патологоанатомические изменения при первичном спонтанном пневмотораксе являются совокупностью предшествующих ему изменений (блебы и буллы на фоне эмфиземы разной степени выраженности) и изменений легких и плевры, развившихся в результате спонтанного пневмоторакса (субателектаз и ателектаз, плеврит, дефекты плевры и т. д.) [97, 132].

1.3. Фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.

В литературе достаточно полно описаны внешние и висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом. К ним можно отнести следующие:

1. Астенический тип телосложения (высокие и худые пациенты, в англоязычной литературе – tall and thin): дефицит массы тела определяется с помощью индекса телосложения Варги, который при ДСТ имеет значение меньше 1,5 [37, 45, 125, 145].
2. Деформация грудной клетки (чаще всего – воронкообразная («грудь сапожника»), реже – килевидная грудная клетка («куриная грудь»)) [37, 120].
3. Деформация позвоночника (сколиозы, кифосколиозы, гиперкифозы, гиперлордозы, «прямая спина») [37].

4. Чрезмерная подвижность суставов (гипермобильность, нестабильность суставов, вывихи и подвывихи суставов). Гипермобильность суставов может быть оценена по критериям Бейтона [37, 42, 45].
5. Длинные тонкие конечности (долихостеномелия): соотношение «кисть/рост» более 0,11, «стопа/рост» более 0,15, разность «размах рук – рост» более 7,6 см [37, 42, 45].
6. Арахнодактилия (удлинение и утончение пальцев рук и ног относительно кистей и стоп; пальцы тонкие и кривые).
7. Плоскостопие (продольное, поперечное).
8. Патология кожи (повышенная растяжимость кожи, легко ранимая, тонкая, просвечивающаяся кожа, рубец в виде «папиросной бумаги», атрофические юношеские стрии).
9. Гипотрофия мышц, снижение их тонуса.
10. Патология глазного яблока (в частности, подвывих хрусталика).
11. Варикозное расширение вен (варикозное расширение вен верхних и нижних конечностей, геморроидальных вен, патологическая извитость вен).
12. Пропалс клапанов сердца (чаще всего (в 70%) – пролапс митрального клапана, реже – трикуспидального или аортального клапанов) [42, 44].
13. Висцероптоз (в частности, нефроптоз и дистопии почек, опущение органов желудочно-кишечного тракта, органов малого таза) [30, 32, 36, 39, 42, 64, 86].
14. Патология зубочелюстной системы [64].
15. Бронхолегочный синдром (помимо самого спонтанного пневмоторакса – трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомалиция, трахеобронхомегалия, вентиляционные нарушения (обструктивные, рестриктивные, смешанные)) [13, 17, 32, 33, 37].

1.4. Хирургическая тактика при первичном спонтанном пневмотораксе.

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 [6, 71]. Разные авторы выставляют различные показания к проведению радикального хирургического вмешательства, также дискуссионным в литературе остается вопрос определения сроков такого вмешательства. Экстренная хирургическая помощь направлена, в первую очередь, на декомпрессию плевральной полости и устранение дыхательных и гемодинамических нарушений [8, 10, 11, 16, 52, 55, 57, 68, 69, 80, 112, 141, 154, 156].

Общепринятым является утверждение, что лечение первичного спонтанного пневмоторакса должно заключаться в эвакуации свободного воздуха из плевральной полости и предотвращении рецидива [1, 14, 19, 92, 161]. В случае пневмоторакса небольшого объема (менее 15% объема гемиторакса) возможно ограничиться наблюдением [101, 165], при этом ингаляции кислорода ускоряют рассасывание воздуха в плевральной полости в 4-6 раз (при дыхании обычным атмосферным воздухом свободный воздух в плевральной полости рассасывается со скоростью 1,25-2% в день) [1, 67, 92, 111, 118, 130]. При большем объеме пневмоторакса (более 15% объема гемиторакса, но не более 30%) считается возможным произвести аспирацию воздуха путем плевральной пункции [124, 128, 135]. Однако оптимальным методом эвакуации свободного воздуха при пневмотораксе является дренирование плевральной полости [38, 63, 107, 151, 159], при отсутствии спаек производимое, как правило, во II межреберье по среднеключичной линии или в III-IV межреберье по средней подмышечной линии силиконовым катетером. Дренаж подключается к пассивной (аппарат Боброва) или активной аспирации [1, 52, 58, 68, 80, 89, 134, 141, 146].

Для предупреждения рецидивов проводят хирургическое вмешательство на легком либо через торакоскопический доступ, либо путем торакотомии. Оперативное вмешательство показано при сочетании спонтанного пневмоторакса с гемотораксом (гемопневмоторакс) [155, 164], неэффективности дренирования с сохранением напряженного пневмоторакса, сохраняющемся сбросе воздуха по дренажу при нерасправленном легком, а также при сохранении сброса воздуха более 72 часов при расправленном легком [126, 149]. Показаниями к плановому оперативному вмешательству при первичном спонтанном пневмотораксе являются: рецидивирующий или перемежающийся (контрлатеральный) пневмоторакс, двусторонний пневмоторакс, выявление булл даже при первом эпизоде пневмоторакса, ригидный пневмоторакс и профессиональные показания (летчики, водолазы, музыканты-духовики) [4, 9, 29, 52, 65, 68, 78, 113].

Видеоторакоскопическое оперативное вмешательство является менее травматичным, устраняя несоответствие большого и сложного торакотомического доступа с относительно небольшим основным этапом операции [4, 9, 18, 22, 47, 95, 147], а также имеет лучший косметический эффект [67] и легче переносится пациентами [92, 165], однако наиболее тщательная ревизия легкого возможна при традиционной торакотомии, частота рецидивов после которой по литературным данным меньше в 2-4 раза [4, 10, 57, 105].

Как при открытом, так и при видеоторакоскопическом оперативном вмешательстве по поводу первичного спонтанного пневмоторакса оно условно подразделяется на три этапа: ревизию, вмешательство на измененном участке легкого и осуществление облитерации плевральной полости [14, 49, 52, 93].

Операцией выбора легочного этапа является краевая или клиновидная аппаратная резекция буллезно измененной паренхимы легкого [16, 59, 79], в том числе с покрытием линии резекции специальными герметизирующими

клеевыми композициями [93, 152], однако допустимы электрическая, лазерная [89, 92, 94, 103] или аргон-плазменная коагуляция блебов [34], ушивание булл без их вскрытия или со вскрытием [79], лигирование или клипирование основания одиночных булл [41, 94, 107], а также анатомическая резекция легкого (сегмент- или лобэктомия) [14, 18, 52, 65].

Облитерация плевральной полости осуществляется путем механического (повреждение поверхности плевры трением (абразия) с нарушением слоя мезотелиальных клеток) [148, 157], химического плевродеза (внутриплевральное введение тетрациклина, доксициклина [34], миноциклина [92, 119], талька [35, 123, 136, 149, 162], коллагена, 4% раствора бикарбоната натрия [79], нитрата серебра, йодиола [99], 10% раствора повидон-йода [127], декстрозы [111]), плевродеза физическим воздействием (электрокоагуляция, аргон-плазменная коагуляция, использование Nd:YAG-лазера или CO₂-лазера) [49, 68, 80, 92, 141], но наиболее надежным, радикальным способом считается париетальная (костальная) плеврэктомия (ленточная, полная, неполная) [16, 22, 52, 59, 65, 73, 74, 79, 81, 82, 100, 109].

В некоторых случаях при некупируемом дренировании плевральной полости пневмотораксе и сохраняющемся сбросе воздуха по дренажу у лиц пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, когда выполнение поднаркозных радикальных оперативных вмешательств связано с определенным риском для жизни пациента, возможна постановка клапанного бронхоблокатора с целью разобщения бронхоплевральной фистулы [70, 71].

1.5. Солкосерил как стимулятор коллагенообразования

Сложившийся в торакальной хирургии подход к лечению первичного спонтанного пневмоторакса с применением лишь хирургических методов позволяет добиться купирования пневмоторакса и устранения проявлений буллезной эмфиземы, однако не препятствует дальнейшему развитию

патологических изменений в прооперированном легком в течение последующей жизни пациента. Поэтому даже при условии выполнения адекватного оперативного вмешательства, включающего как этап устранения изменений в легком (коагуляция блебов, резекция булл), так и осуществление облитерации плевральной полости (плеврэктомия, плевродез), сохраняется риск повторного развития буллезных изменений и, следовательно, рецидива пневмоторакса [9, 10, 76].

В литературе описаны методики реабилитации пациентов, перенесших спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы, путем назначения комплексной консервативной терапии, включающей стимуляцию коллагенообразования: аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты магния, цинка, кальция, меди, антигипоксанты. Проспективные сравнительные исследования показывают, что назначение стимуляторов коллагенообразования приводит к предотвращению прогрессирования распространенности и размеров буллезных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (в то время как у пациентов без лечения эти изменения прогрессируют). Кроме того, установлено, что при назначении стимуляторов коллагенообразования достоверно снижается частота рецидивов спонтанного пневмоторакса и возникновения пневмоторакса с контрлатеральной стороны (перемежающийся пневмоторакс) [26, 39].

Солкосерил представляет собой химически и биологически стандартизированный депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят. Лишенный белка, апиrogenный и неиммуногенный, солкосерил содержит вещества, дающие положительную реакцию с нингидрином, а также характерные для плазмы крови соли и микроэлементы. Действующим началом этой смеси сложного состава считаются низкомолекулярные пептиды и производные нуклеиновых кислот [5, 96].

В современной медицине гемодиализат телячьей крови применяется при нарушениях кровообращения головного мозга (ишемические инсульты), черепно-мозговых травмах, нарушениях периферического кровообращения (ангиопатии, трофические язвы нижних конечностей), трансплантации кожи, ожогах, в том числе химических, нарушениях заживления различных ран (например, пролежнях), для профилактики и лечения лучевых поражений кожи и слизистых оболочек. Применение солкосерила при этих патологических состояниях объясняется его антигипоксическим и антиоксидантным действием, стимуляцией утилизации глюкозы клетками, а также репаративным действием, обусловленным в том числе способностью влиять на миграцию фибробластов и кератиноцитов и усиливать рост кератиноцитов и пролиферацию фибробластов. Репаративное действие солкосерила значительно усиливается при добавлении трансформирующего фактора роста β [5, 96].

В современных рекомендациях по лечению синдрома дисплазии соединительной ткани солкосерил включен в медикаментозную терапию в качестве стимулятора коллагенообразования [20, 32, 51, 75, 96].

1.6. Методы оценки соотношения коллагена I и III типов

По мнению многих авторов, развитие буллезной эмфиземы легких, приводящей к возникновению спонтанного пневмоторакса, необходимо рассматривать в качестве системного прогрессирующего процесса, детерминированного наследственным поражением соединительной ткани (дисплазией соединительной ткани). В качестве одного из проявлений дисплазии соединительной ткани рассматриваются нарушения в метаболизме коллагена [15, 26], в частности, изменение соотношения коллагена I (зрелого коллагена) и III типа (незрелого коллагена, имеющего слабые прочностные характеристики) [72, 90]. Такие нарушения могут влиять на свойства соединительной ткани, составляющей строму легочной ткани, так как легкие находятся в особых условиях постоянной физической нагрузки, вследствие

чего к соединительнотканым белкам, определяющим стабильность и податливость, предъявляются повышенные требования [37].

Исследование соотношения коллагена I и III типа возможно несколькими способами:

- 1) методом световой поляризационной микроскопии;
- 2) иммуногистохимическим методом;
- 3) при помощи рентгеноструктурного анализа;
- 4) при спектроскопии ядерно-магнитного резонанса [90].

Метод поляризационной микроскопии используется для исследования анизотропных структур, в том числе коллагеновых волокон, миофибрилл, клеток микроорганизмов. Этот метод основан на прохождении света через поляризатор, при этом световой пучок, проходя через препарат или отражаясь от него, меняет поляризацию. Протекающие изменения поляризации исследуются при помощи анализатора, расположенного между окуляром и объективом микроскопа, и оптических компенсаторов. По изменениям расположения молекул в объекте можно судить о свойствах коллагена [133, 139, 140].

Для оценки соотношения коллагенов I и III типов при поляризационной микроскопии используется особая окраска микропрепаратов – сириусом красным (Sirius Red). Методика определения соотношения различных типов коллагена основывается на различиях в цветовой гамме, характерной в поляризованном свете для каждого типа коллагена и переходных форм: I тип коллагена (зрелый) – красного цвета, III тип коллагена (незрелый) – зеленого [72, 133, 139, 140, 144].

Иммуногистохимический метод также используется для оценки соотношения типов коллагена путем проведения непрямой иммуноцитохимической реакции с использованием антисывороток. Метод основан на реакции антиген-антитело в исследуемом микропрепарате, используется окраска антитела по Coons (предложена А. Coons в 1941 г.). При люминисцентной микроскопии меченные флюоресцирующим

красителем антитела выявляются в гистологических срезах в виде комплексов антиген-антитело. В настоящее время данный метод остается высокоспецифичным в исследовании структур тканей [90, 106].

Рентгеноструктурный анализ применяется для пространственного анализа структуры коллагена. Он позволяет определить последовательность расположения аминокислот и пептидов в молекуле коллагена. Расшифровка полученных результатов проводится с помощью персонального компьютера и специального программного обеспечения. Метод является довольно затратным и сложным в использовании [90].

Учитывая незначительные экономические затраты, простоту выполнения исследования и оценки эффективности при буллезной эмфиземе, осложненной спонтанным пневмотораксом, наиболее целесообразным и оправданным методом определения соотношения типов коллагена является световая поляризационная микроскопия.

2. Материалы и методы исследования.

2.1. Экспериментальный раздел

Экспериментальное исследование выполнено на 110 особях сингенных белых лабораторных крыс-самцов линии «Вистар» со средним весом 240-250 г. Выбор животных определен экспертным советом хирургических специальностей от 10.10.2016, протокол № 1 и согласован с Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете Минздрава России. Все животные проходили карантин на базе ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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, и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г. по согласованию законов, правил и административных распоряжений стран – участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

С целью приручения крыс перед началом эксперимента держали в руках по 2–3 мин. в течение 5 дней, что облегчало последующие экспериментальные исследования.

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 солкосериллом: 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 солкосериллом (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 внутривентриально 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.

2.2. 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 (Ogbuihi S., Müller Z., Zink P.), соотношение коллагенов в течение этого периода после смерти остается неизменным [139, 140].

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 $7 \mu\text{m}$), фиксировали на предметных стеклах и окрашивали красителем Sirius Red 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 Mpx., 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.

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких интактных крыс.

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 $1,172 \pm 0,001$.

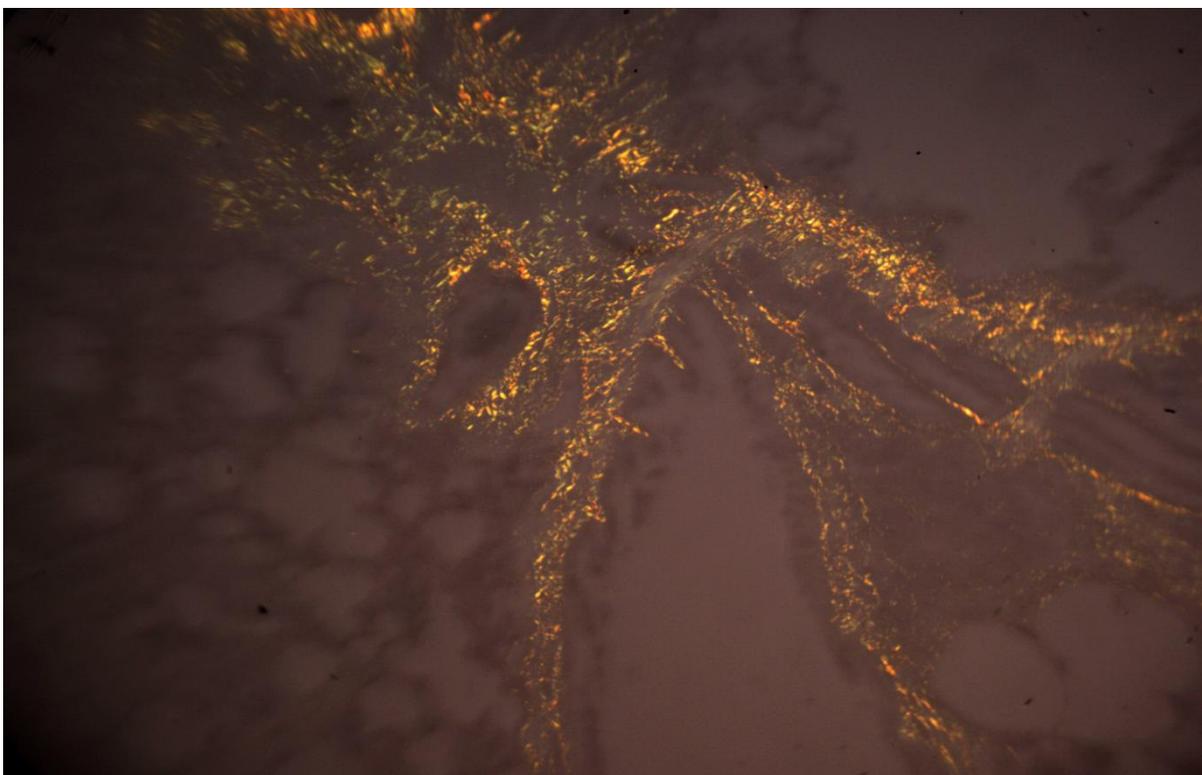


Рисунок 1. Микроскопическая картина легкого интактной крысы (группа 1). Незначительное превалирование коллагена I типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

3.2. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких интактных крыс.

При проведении цитоморфометрического исследования перибронхиальных и перибронхиоллярных областей микропрепаратов легких интактных крыс, окрашенных гематоксилин-эозином, проводился подсчет количества эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и клеток фибробластического ряда с последующим переводом их абсолютного числа в относительные величины. Получены следующие относительные значения (таблица 1).

Таблица 1.

Относительное содержание различных клеточных элементов в перибронхиальных инфильтратах крыс 1 группы (интактные крысы).

эозинофилы	0,8277±0,0385
тучные клетки	0,3658±0,0302
лимфоциты	18,4403±0,6972
нейтрофилы	16,1491±0,4030
макрофаги	33,1758±0,5449
фибробласты	31,0461±0,3811

3.3. Морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы

3.3.1. Морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы

Кровенаполнение ткани легкого неравномерное, сочетаются участки выраженной гиперемии (рисунок 2), расширения сосудов венозного русла и капилляров, а также малокровная ткань легкого, где отмечается спазм артерий, их запустевание. Стенки артерий утолщены за счет склероза,

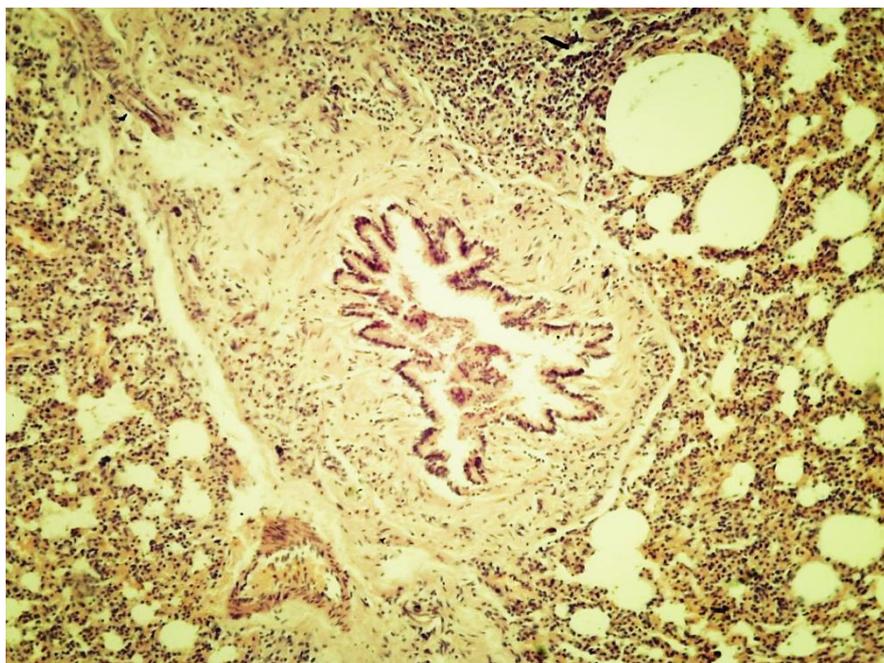


Рисунок 2. Выраженная гиперемия и инфильтрация ткани легкого. Спазм бронха, сращивание эпителия. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. $\times 80$.

встречаются резко суженные артериолы с толстыми эозинофильными гомогенными стенками, характерными для гиалиноза. Также имеются мелкие сосуды, стенки которых густо инфильтрированы (васкулит). Периваскулярная интерстициальная ткань легкого также инфильтрирована (рисунок 3). Инфильтрат представлен скоплением эозинофилов, тучных клеток и лимфоцитов. Нередко расположение клеток соответствует гранулематозному воспалению. Стенки единичных сосудов некротизированы.

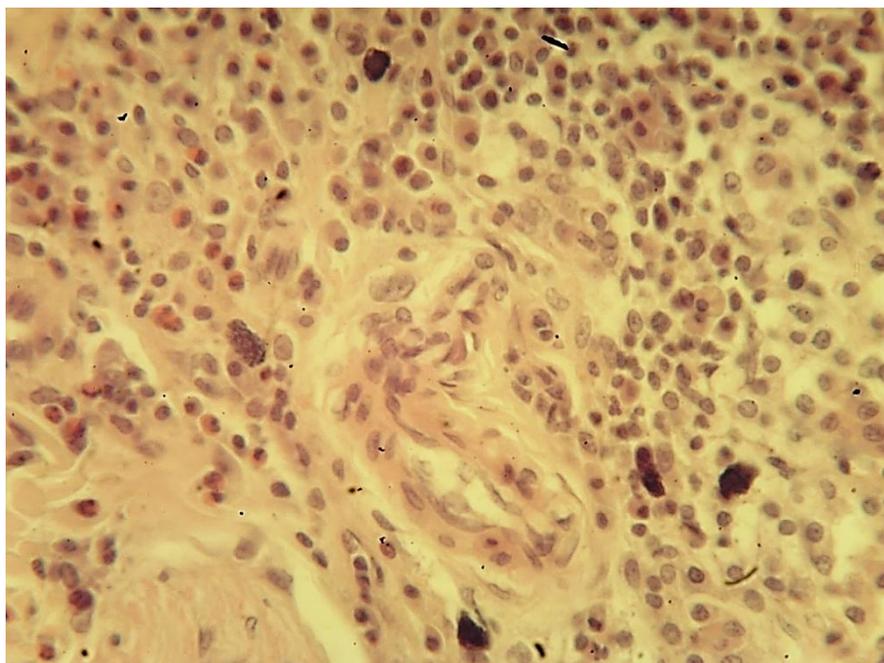


Рисунок 3. Периваскулярный инфильтрат из эозинофилов, лимфоцитов, тучных клеток. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. $\times 400$.

Толщина плевры неравномерная, имеются участки значительного истончения плевры; отмечаются отек соединительнотканых волокон плевры, набухание мезотелия, некроз отдельных клеток, единичные мелкие очаги фибриноидного некроза. Субплеврально располагаются многочисленные макроскопические полости до нескольких (2-5) миллиметров в диаметре (сопоставимы с буллами у людей). Прилежащая плевра выбухает или западает (рисунок 4), имеются микроскопические участки разрушения плевры. Единичные крупные полости имеются и в других участках легкого. В подлежащей плевре ткани легкого выявляется плотный инфильтрат, представленный скоплением лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток, фибробластов.

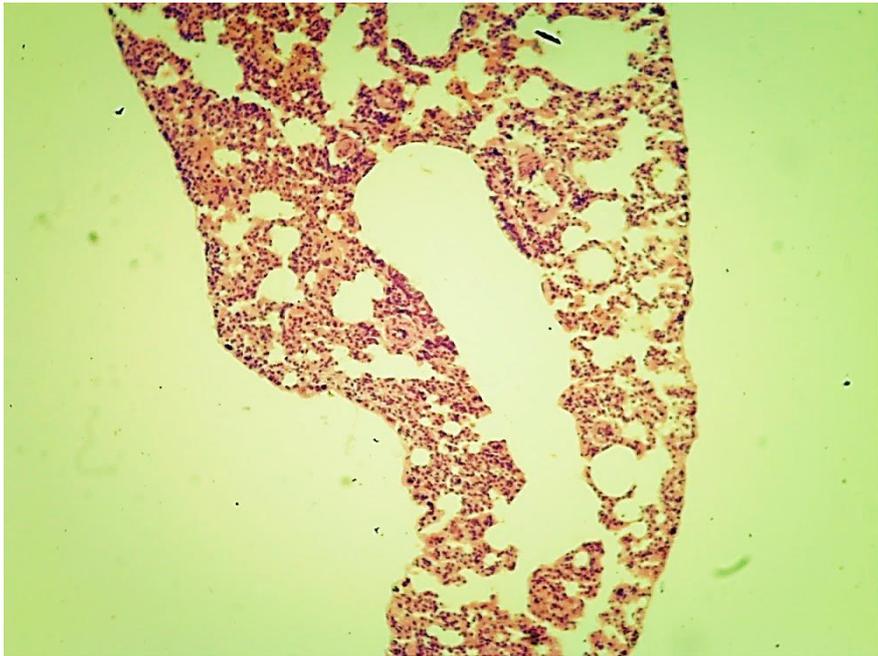


Рисунок 4. Расширение бронхиолы и альвеол. Крупная бронхиоларно-альвеолярная полость. Деформация легкого. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. × 80.

Просветы мелких бронхов и бронхиол расширены (рисунок 5), имеются участки слущенного эпителия, плоскоклеточной метаплазии.

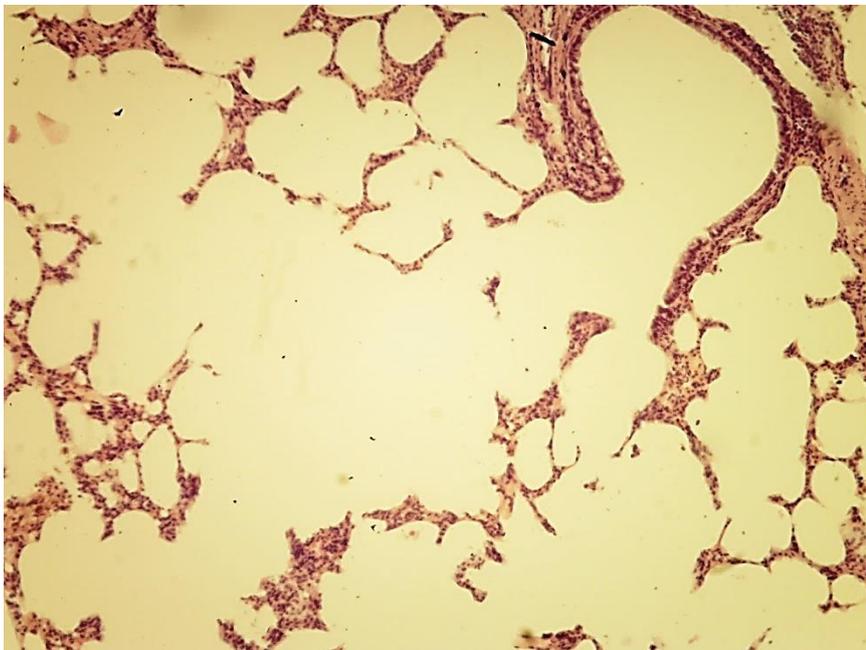


Рисунок 5. Расширение бронхиолы, альвеолярных ходов и альвеол (панацинарная эмфизема). Инфильтрация стенки бронхиолы. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. × 150.

В просветах многих бронхов содержится экссудат. Стенки многих мелких бронхов и бронхиол, перибронхиальная интерстициальная ткань инфильтрированы лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками (рисунок 6).

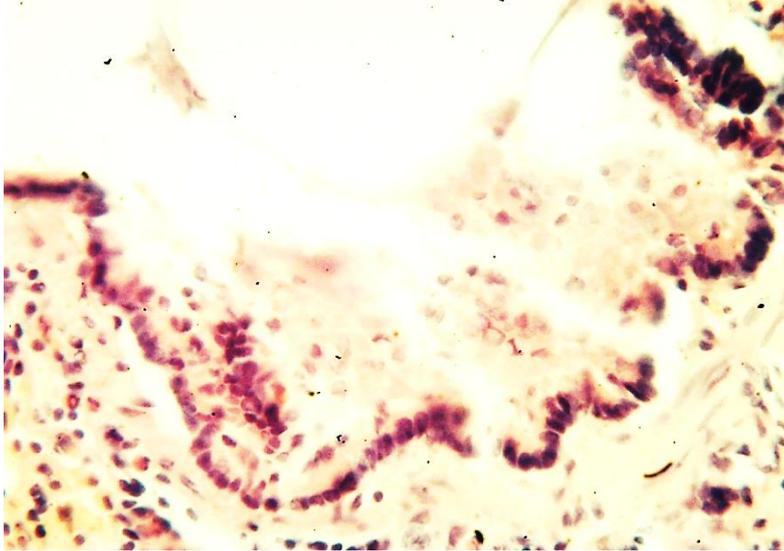


Рисунок 6. Перибронхиолярный эозинофильный инфильтрат, слущивание эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхиолы, экссудат в просвете. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. $\times 400$.

Также имеются резко спазмированные бронхиолы (рисунок 7).

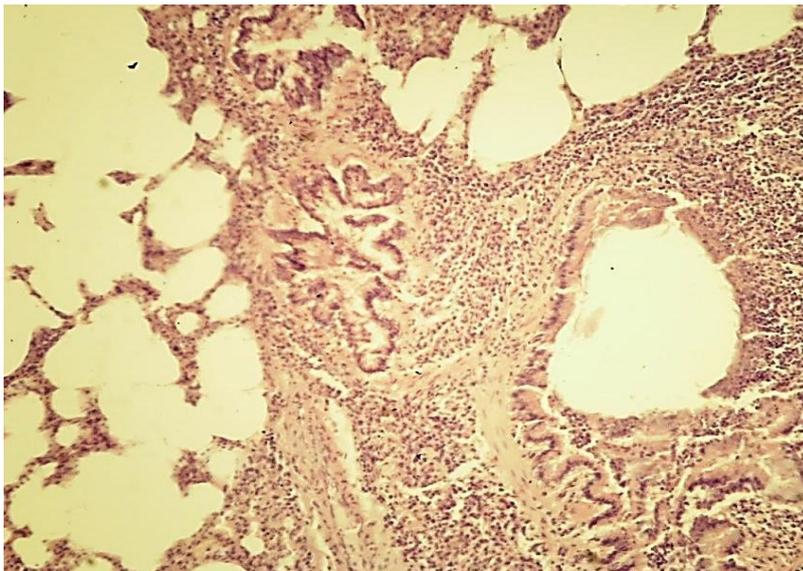


Рисунок 7. Перибронхиолярный инфильтрат. Выраженный спазм бронхиолы, инфильтрация стенки и слущивание эпителия соседней бронхиолы. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. $\times 80$.

Имеются единичные участки некроза стенки бронха в области инфильтрата, а также разрывы стенок бронхиол. Слизистая оболочка многих бронхов лишена складчатости. Многие бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолы резко расширены (рисунок 8).

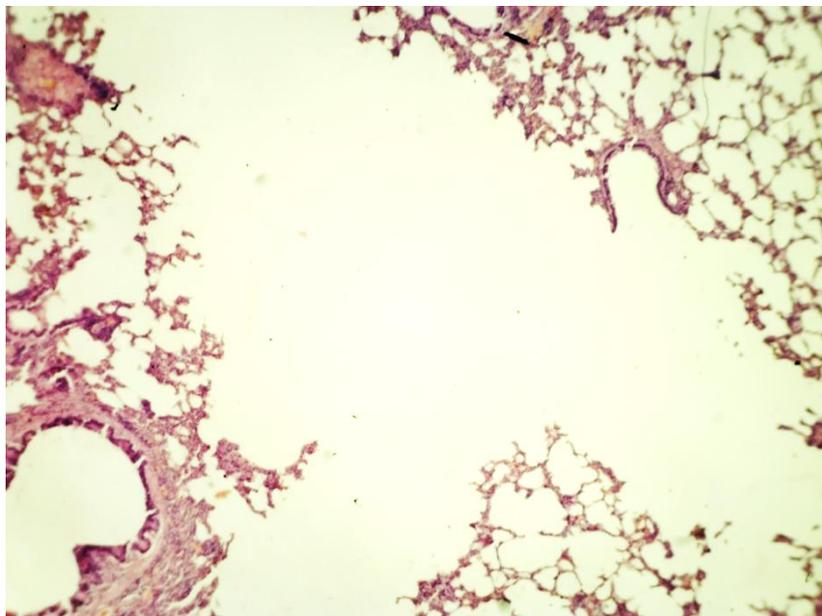


Рисунок 8. Разрушение стенки бронхиолы. Крупная воздушная полость в ткани легкого. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. × 80.

Сформированные крупные бронхиоларно-альвеолярные полости распространяются вплоть до плевры (рисунок 9).

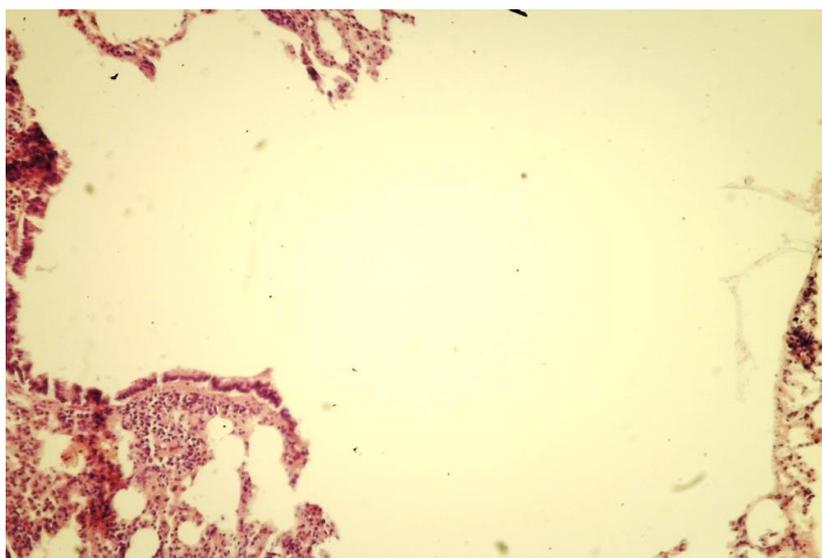


Рисунок 9. Крупная бронхиоларно-альвеолярная субплевральная полость. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. × 80.

В целом, микроскопическая картина соответствует выраженной панацинарной эмфиземе с формированием крупных воздушных полостей (рисунок 10).

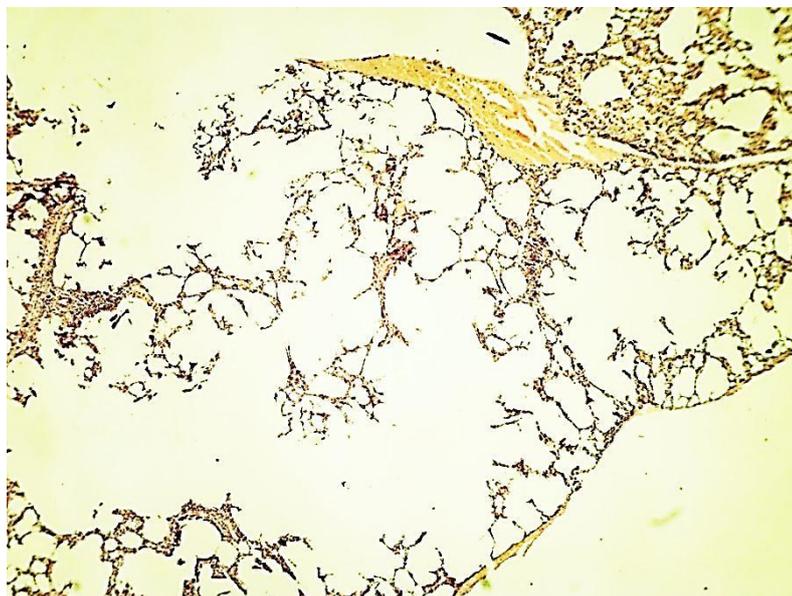


Рисунок 10. Множественные субплевральные воздушные полости. Истончение плевры. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. $\times 40$.

Плевра при этом значительно истончена. Участки буллезной эмфиземы сочетаются с участками субплеврального фиброза и утолщением плевры (рисунок 11).

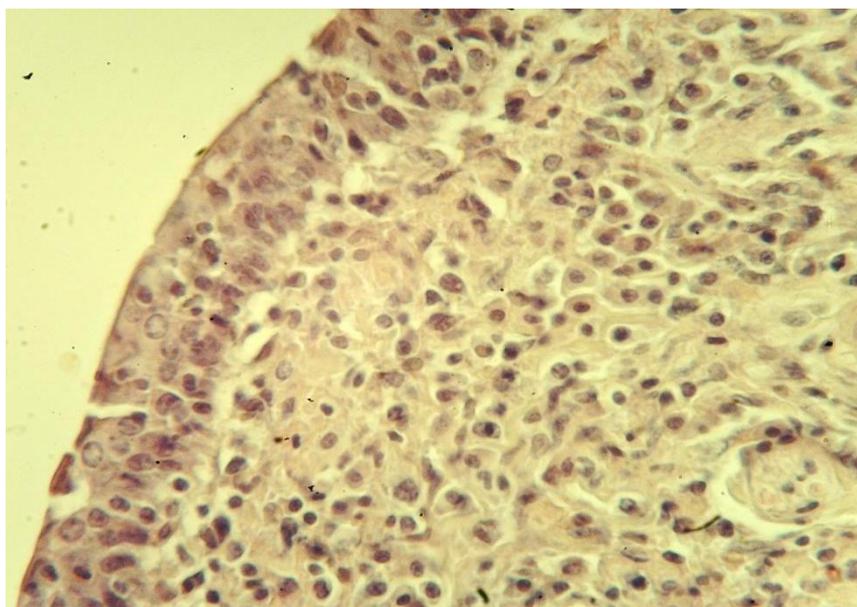


Рисунок 11. Пролиферация мезотелия, утолщение плевры. Субплевральный фиброз и инфильтрация. Модель буллезной эмфиземы без терапии. Г+Э. $\times 100$.

Таким образом, 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.

3.3.2. Морфологические изменения легких крыс при моделировании бронхиальной астмы на различных сроках

Модель бронхиальной астмы с интраназальным введением раствора овальбумина в течение 14 дней, общая продолжительность эксперимента 28 дней.

В данной группе животных (группа 3а) выявлены выраженные нарушения кровообращения: отмечается существенная гиперемия артерий и вен, а также капилляров в межалвеолярных стенках (рисунок 12), отек интерстиция, диапедезные кровоизлияния, значительные скопления гемосидерина (рисунок 13).

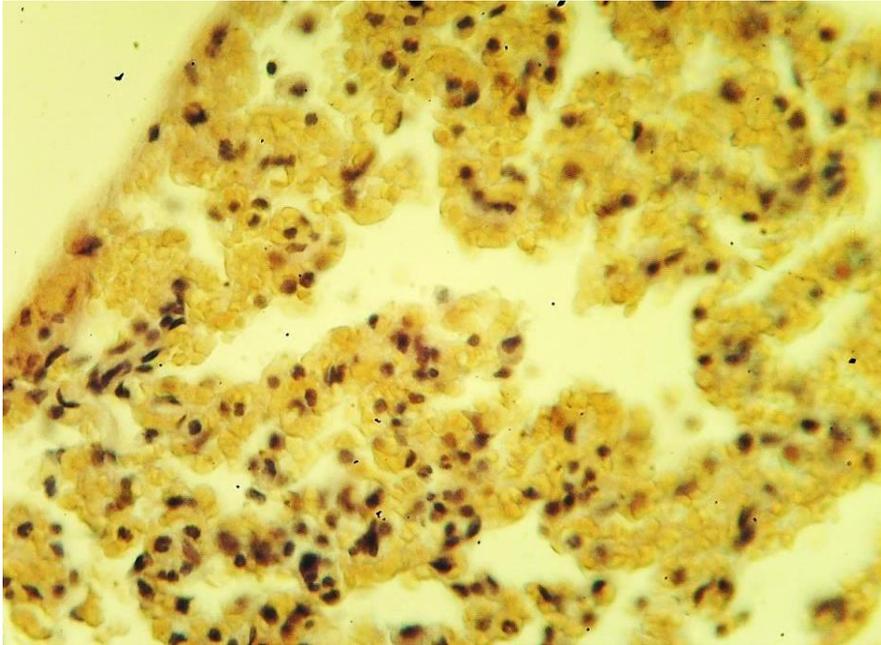


Рисунок 12. Резко выраженная гиперемия стенок альвеол в субплевральной области. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

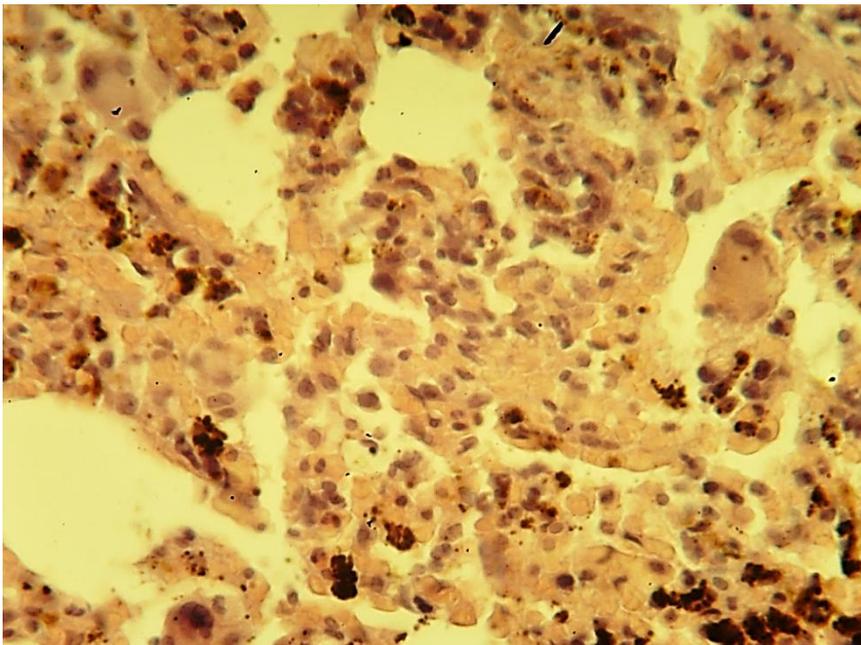


Рисунок 13. Резко выраженная гиперемия, кровоизлияния (скопление гемосидерина). Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Перибронхиальные сосуды значительно расширены и гиперемированы, встречаются сосуды в состоянии мукоидного набухания в связи со значительным повышением их проницаемости (рисунок 14).

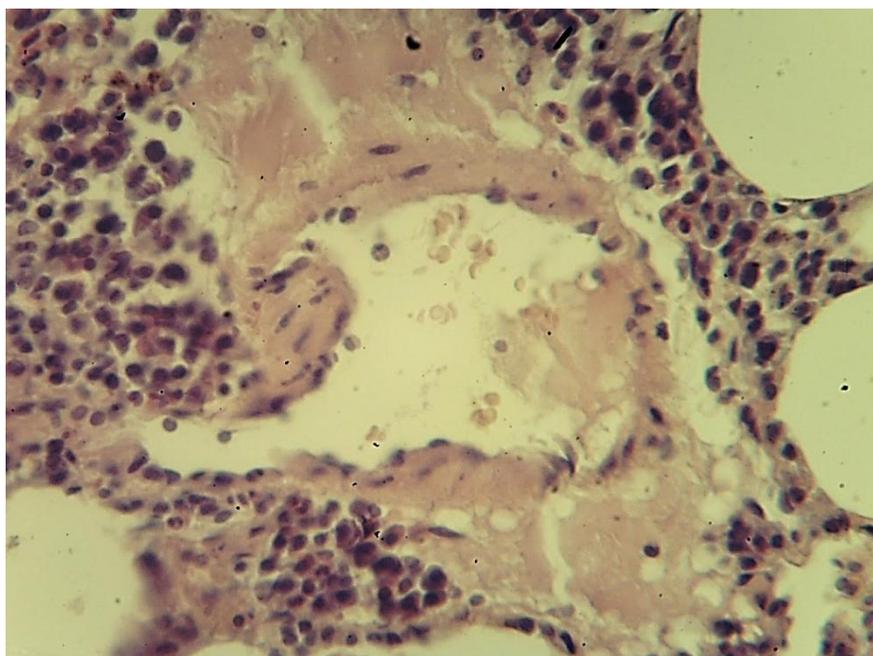


Рисунок 14. Мукоидное набухание стенки сосуда, плазморрагия. Периваскулярный инфильтрат. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Просветы некоторых мелких сосудов резко сужены, стенки утолщены, гомогенные, эозинофильные за счет гиалиноза (рисунок 15).

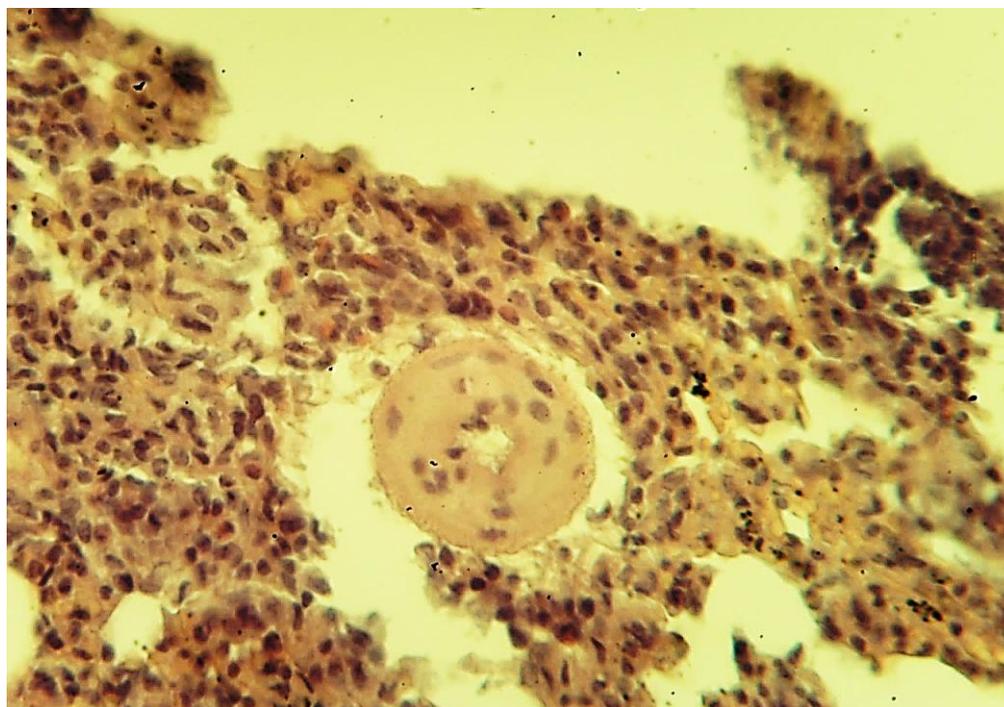


Рисунок 15. Гиалиноз стенки сосуда. Резкое сужение просвета. Периваскулярная инфильтрация. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Отмечается очаговый фиброз, преимущественно субплеврально и периваскулярно (рисунок 16).

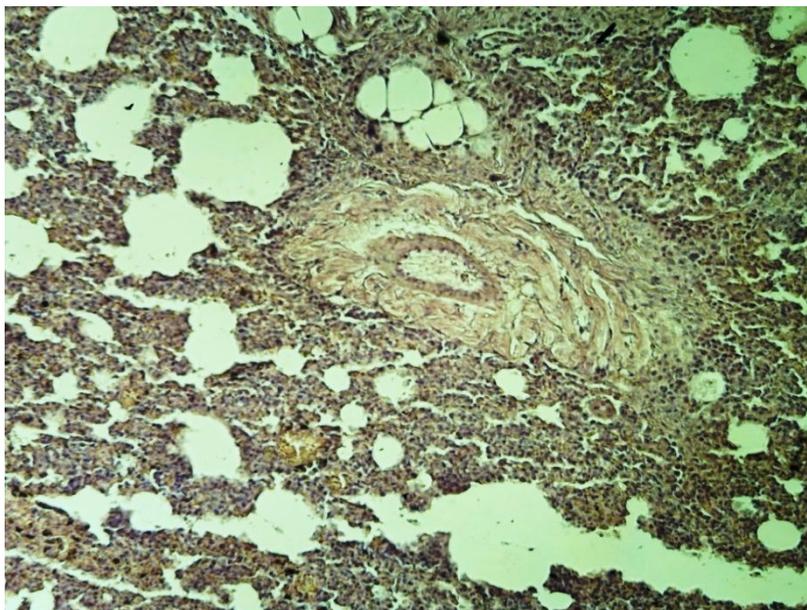


Рисунок 16. Периваскулярный фиброз. Лимфоцитарная инфильтрация. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 150$.

Участки фиброза значительно инфильтрированы лимфоцитами и эозинофилами (рисунок 17).

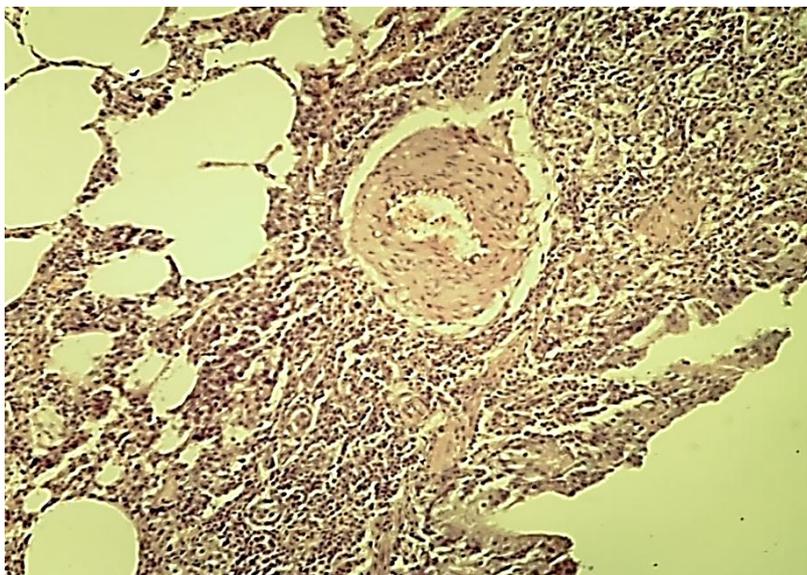


Рисунок 17. Субплевральный фиброз. В соединительной ткани видны мелкие сосуды. Гидропические изменения клеток сосудистой стенки. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 150$.

Встречаются значительные скопления лимфоцитов, напоминающие лимфоидные фолликулы. В перибронхиальном и периваскулярном интерстиции обнаруживается большое количество эозинофилов (рисунок 18).

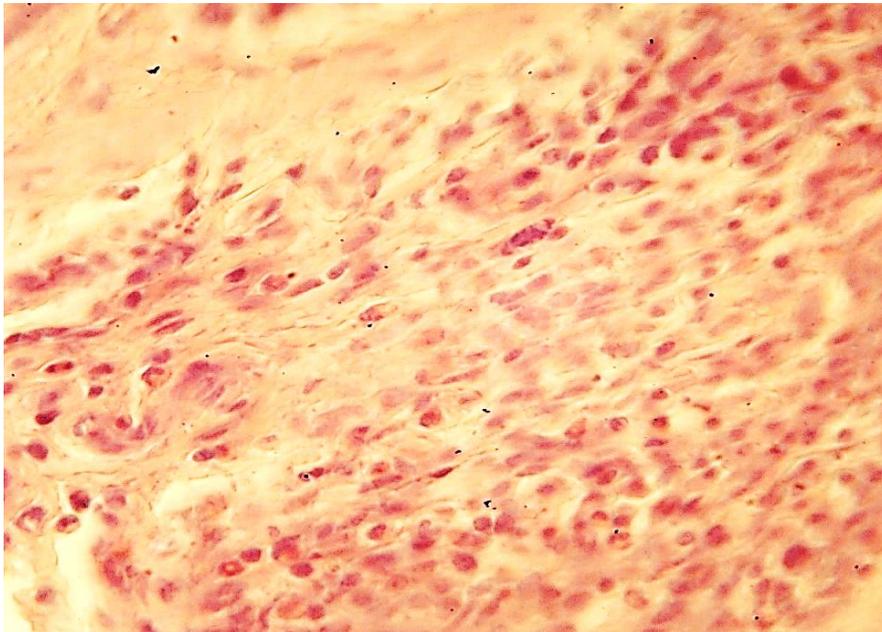


Рисунок 18. Выраженная периваскулярная инфильтрация эозинофилами. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Имеются также скопления тучных клеток, которые, наряду с эозинофилами, отражают значительную выраженность аллергической реакции (рисунок 19).

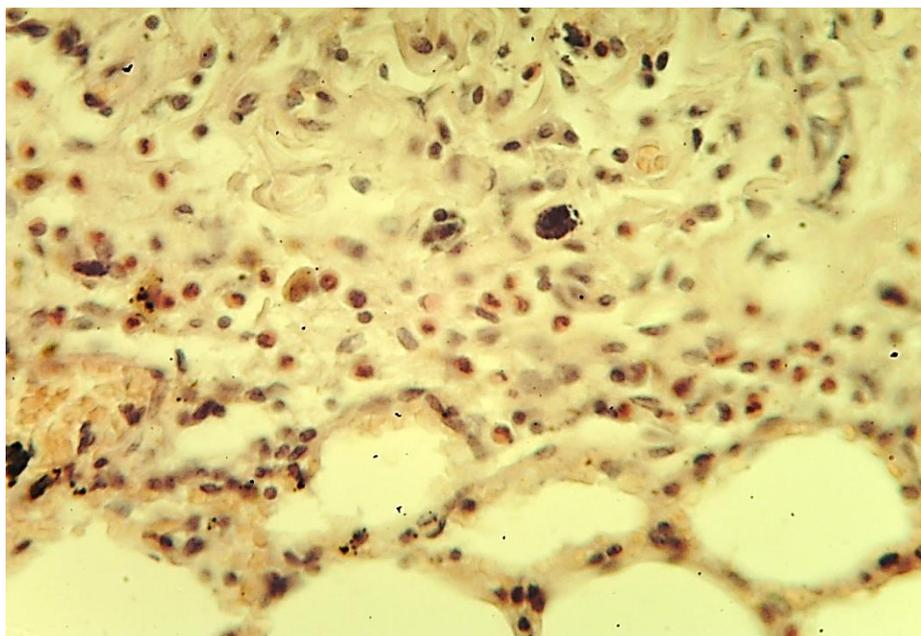


Рисунок 19. Плотный инфильтрат из эозинофилов, тучная клетка. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. × 400.

Плевра сохранна, наблюдаются микроскопические очаги сгущивания мезотелия, отложения фибрина, а также кровоизлияний (рисунок 20).

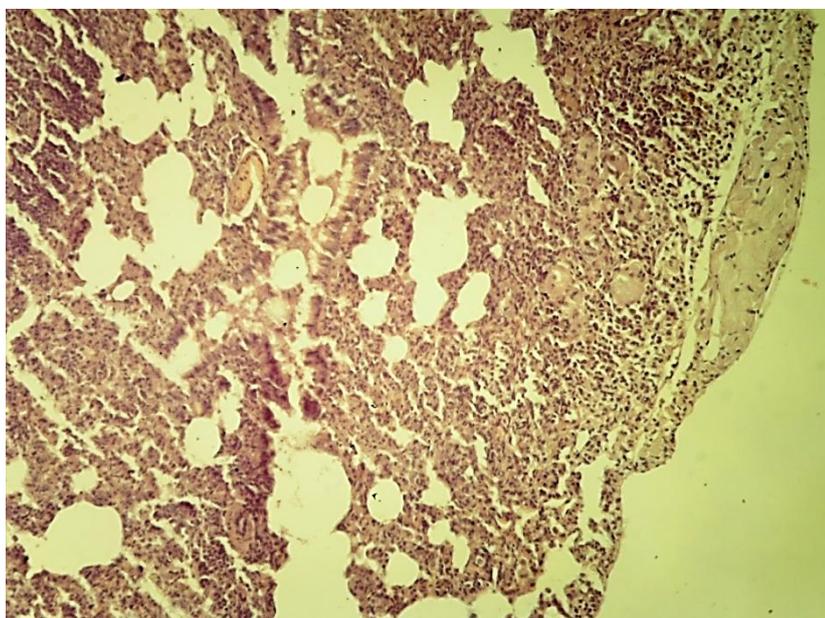


Рисунок 20. Фиброз плевры. Субплевральный инфильтрат. Расширение бронхиолы. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. × 100.

Субплеврально имеются множественные очаговые скопления тучных клеток, эозинофилов, участки безвоздушной ткани (ателектазы), а также кисты до 3 мм (рисунок 21).

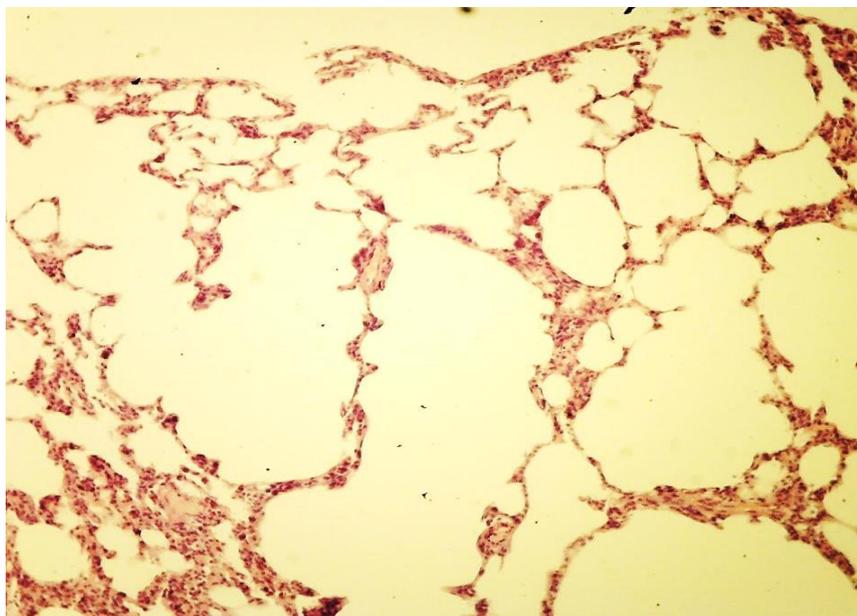


Рисунок 21. Формирование крупных субплевральных воздушных полостей. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 200$.

Просветы некоторых субплеврально расположенных респираторных бронхиол, альвеолярные ходы и альвеолы расширены, межальвеолярные перегородки разрушаются, что свидетельствует о развитии панацинарной эмфиземы (рисунок 22).

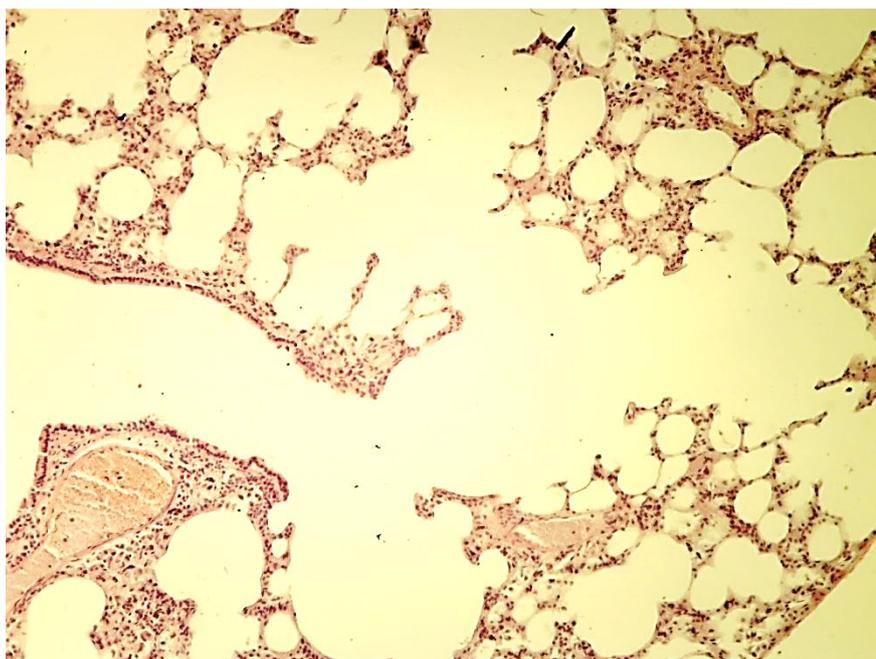


Рисунок 22. Субплевральное расширение просвета бронхиолы, альвеолярных ходов и альвеол. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 150$.

У одного животного сформировалась крупная субплевральная полость (5 мм), прилегающая плевра не выбухает, однако значительно истончена.

В целом воздушность легочной ткани неравномерная: сочетаются очаги субателектаза, ателектаза и выраженной центрацинарной и панацинарной эмфиземы.

В бронхах эпителий слущивается (рисунок 23), в некоторых бронхиолах эпителий полностью отсутствует или располагается в просвете. Пласты эпителия иногда выполняют просвет бронхиолы (рисунок 24).

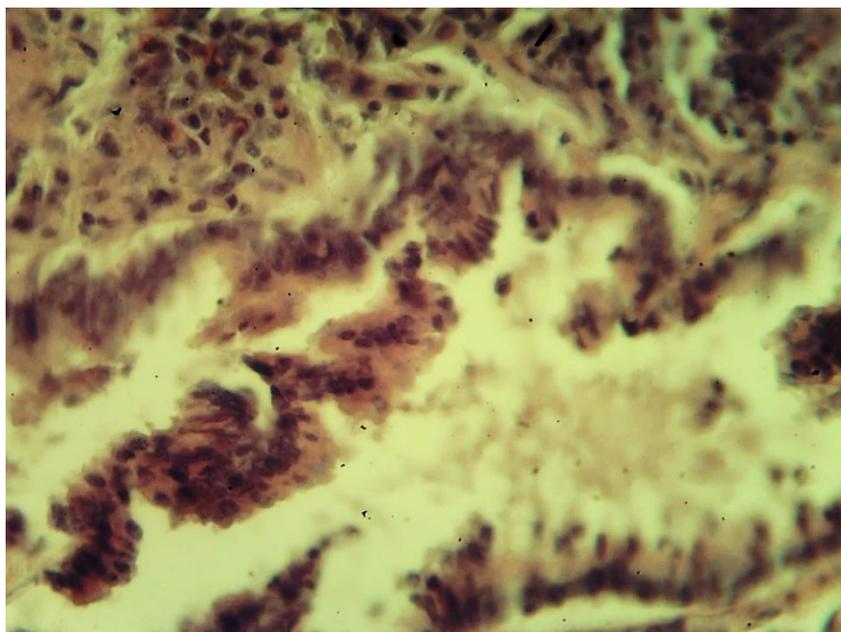


Рисунок 23. Слущенный эпителий и экссудат в просвете бронхиолы. Перибронхиальный эозинофильный инфильтрат. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. × 400.

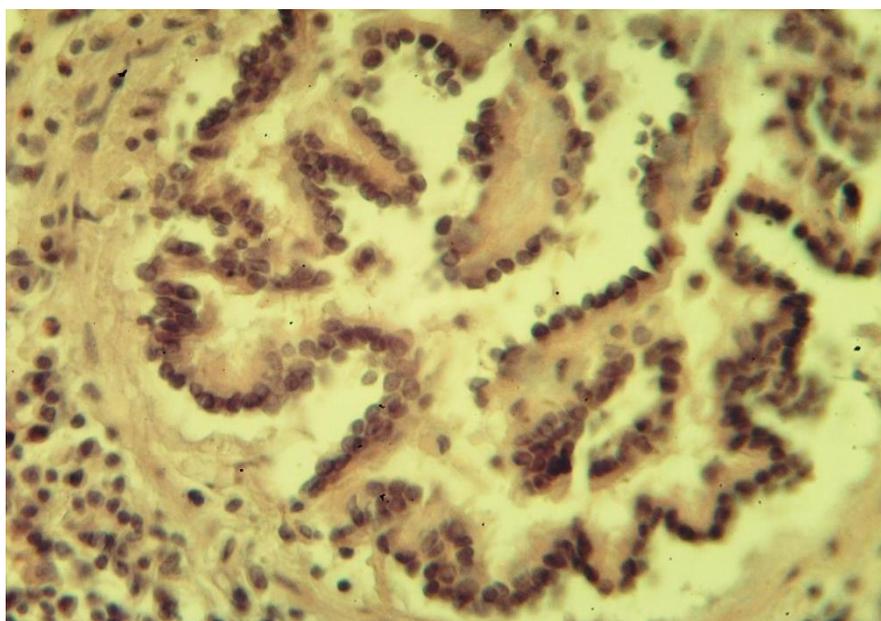


Рисунок 24. Пролиферация и слущивание эпителия терминальной бронхиолы. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. × 400.

В отдельных бронхиолах выявляются очаговые полипообразные разрастания внутрь просвета (рисунок 25).

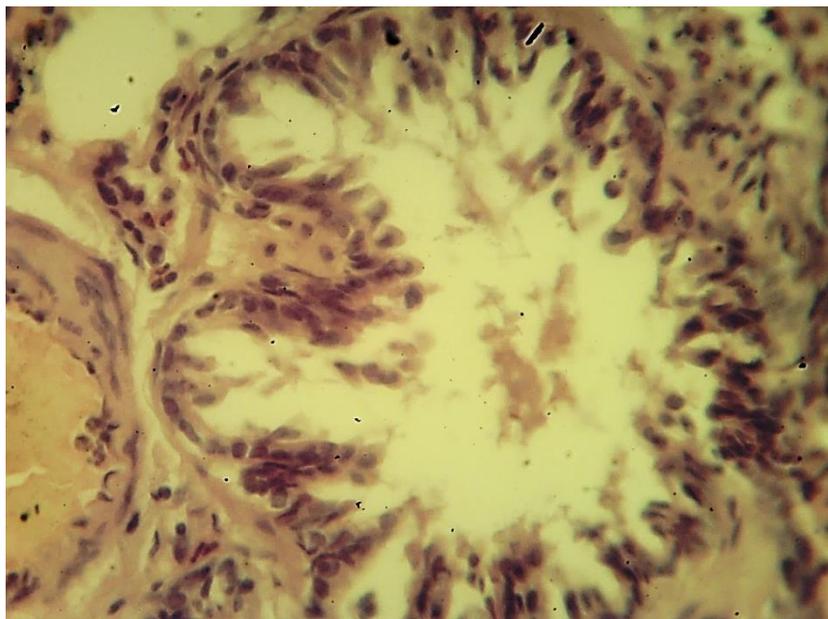


Рисунок 25. Проллиферация соединительной ткани и эпителия терминальной бронхиолы (формирование полипа). Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. × 400.

Встречаются бронхиолы с выраженной гипертрофией мышечного слоя стенки, в состоянии спазма (рисунок 26).

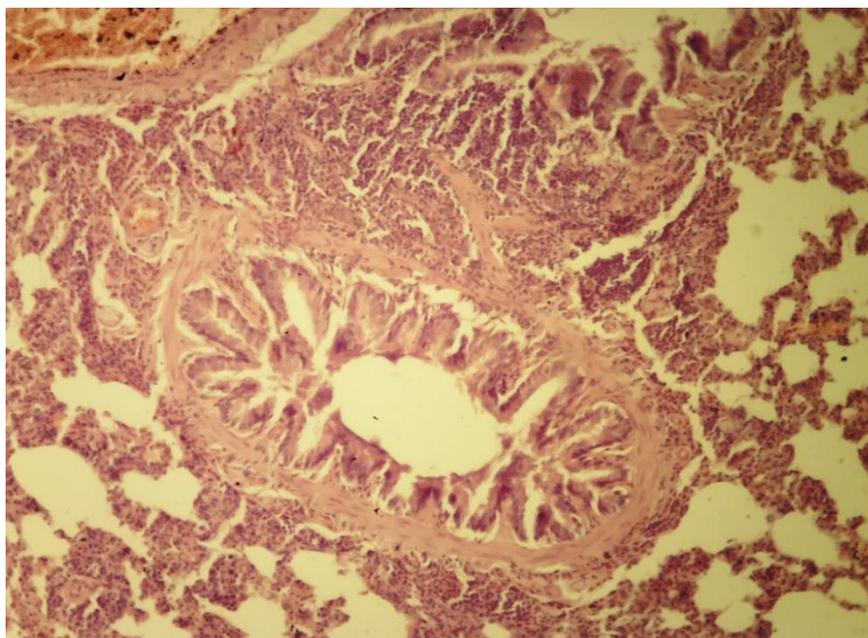


Рисунок 26. Выраженная складчатость слизистой бронхиолы. Гипертрофия мышечного слоя. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. × 150.

Отходящие от заполненных экссудатом и спазмированных бронхиол альвеолярные ходы и альвеолы расширены (рисунок 27).

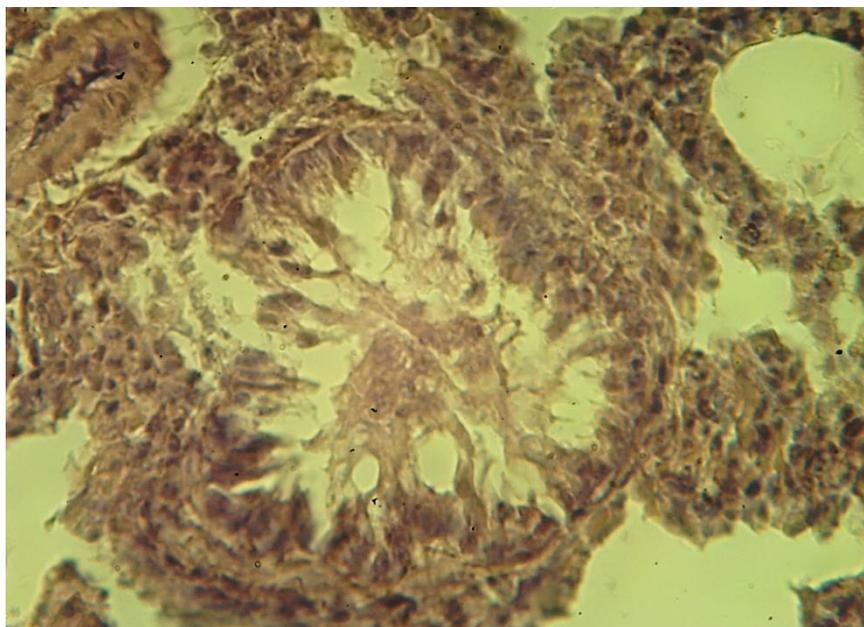


Рисунок 27. Разрушение участка стенки бронхиолы. Экссудат в просвете. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Встречаются очень мелкие участки разрушения стенки бронхиол в области инфильтратов. Межалвеолярные перегородки неравномерной толщины. Имеются участки булавовидного утолщения устья альвеол в альвеолярных ходах, что характерно для бронхиальной астмы (рисунок 28).

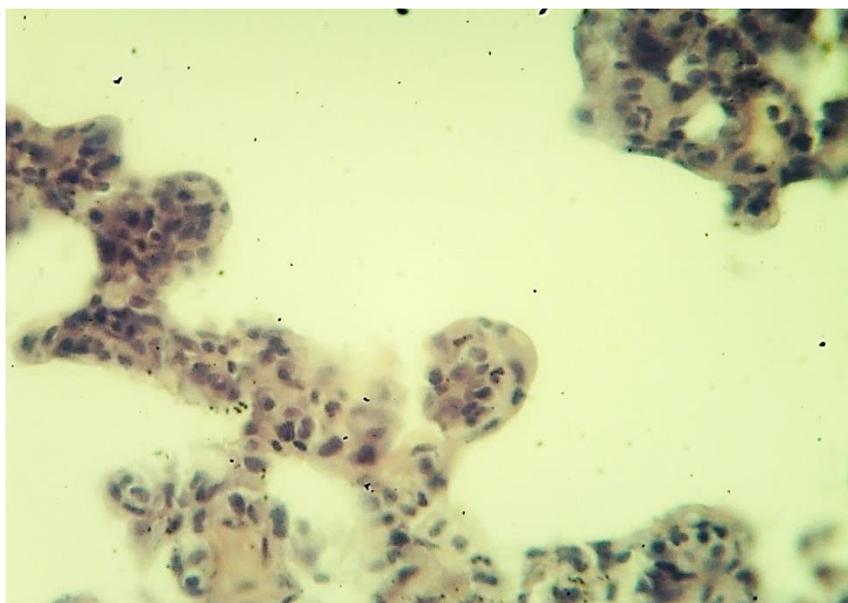


Рисунок 28. Инфильтрация стенок альвеол. Булавовидные утолщения устья альвеол. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Межалвеолярные перегородки инфильтрированы лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками (рисунок 29).

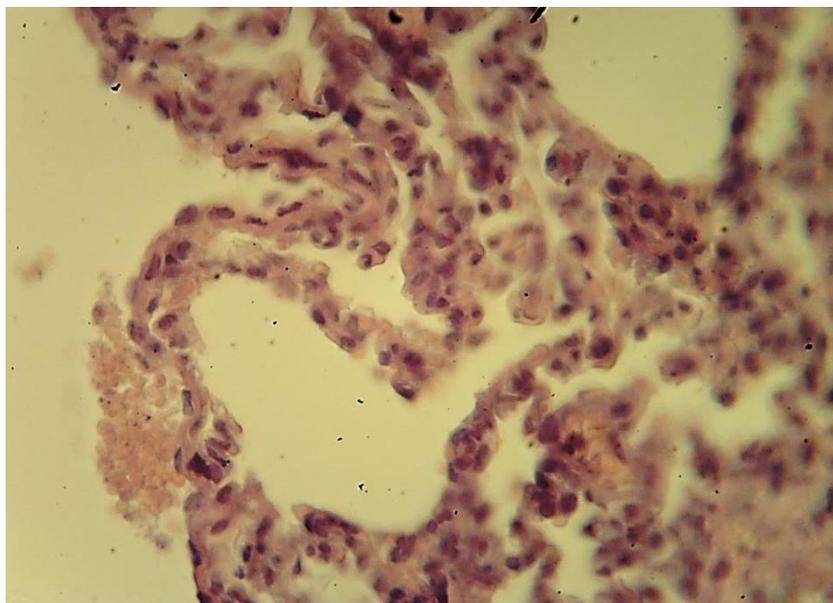


Рисунок 29. Инфильтрация стенок альвеол лимфоцитами, тучными клетками, нейтрофилами. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 28 дней. Г+Э. $\times 400$.

Таким образом, патоморфологические изменения через 28 дней эксперимента 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.

Модель бронхиальной астмы с интраназальным введением раствора овальбумина в течение 28 дней, общая продолжительность эксперимента 42 дня.

В данной группе животных (группа 3б) нарастают изменения сосудистого русла. Отмечается плазматическое пропитывание стенок сосудов разного калибра. Стенки многих мелких артерий гиалинизированы, утолщены, просветы значительно сужены или облитерированы (рисунок 30).

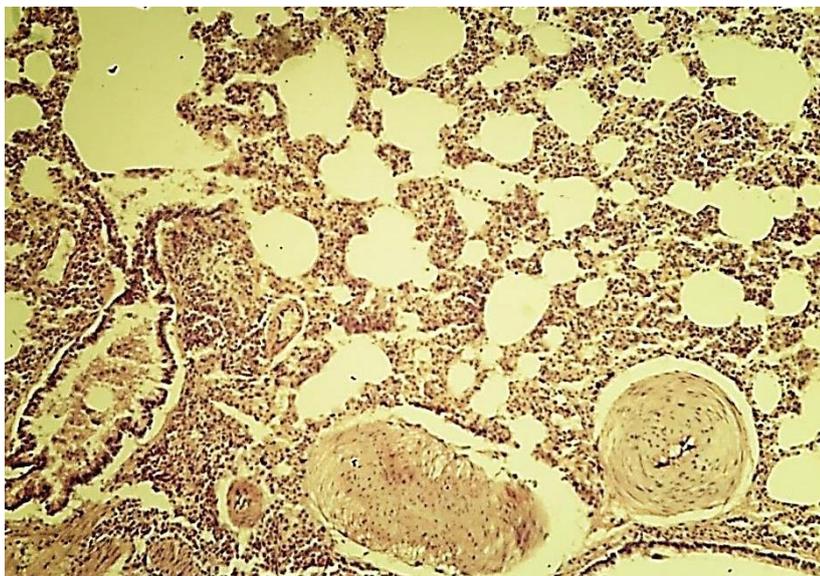


Рисунок 30. Просвет бронхиолы заполнен экссудатом. Интерстициальный инфильтрат. Резкое утолщение сосудистой стенки. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 100$.

Гиперемия выражена в меньшей степени, чем в группе За (продолжительность эксперимента 28 дней). Стенки капилляров склерозированы. Периваскулярная интерстициальная ткань густо инфильтрирована эозинофилами, тучными клетками и лимфоцитами (рисунок 31).

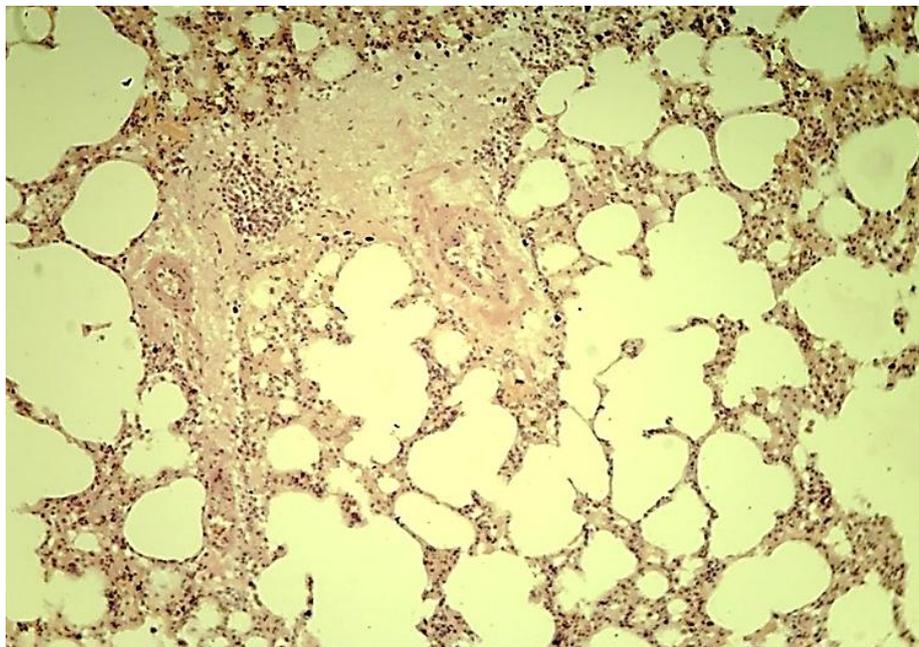


Рисунок 31. Склероз стенок сосудов, периваскулярный фиброз, лимфоцитарный инфильтрат. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 100$.

Встречаются периваскулярные инфильтраты, напоминающие гранулемы (гранулематозное воспаление сосудов – рисунок 32).

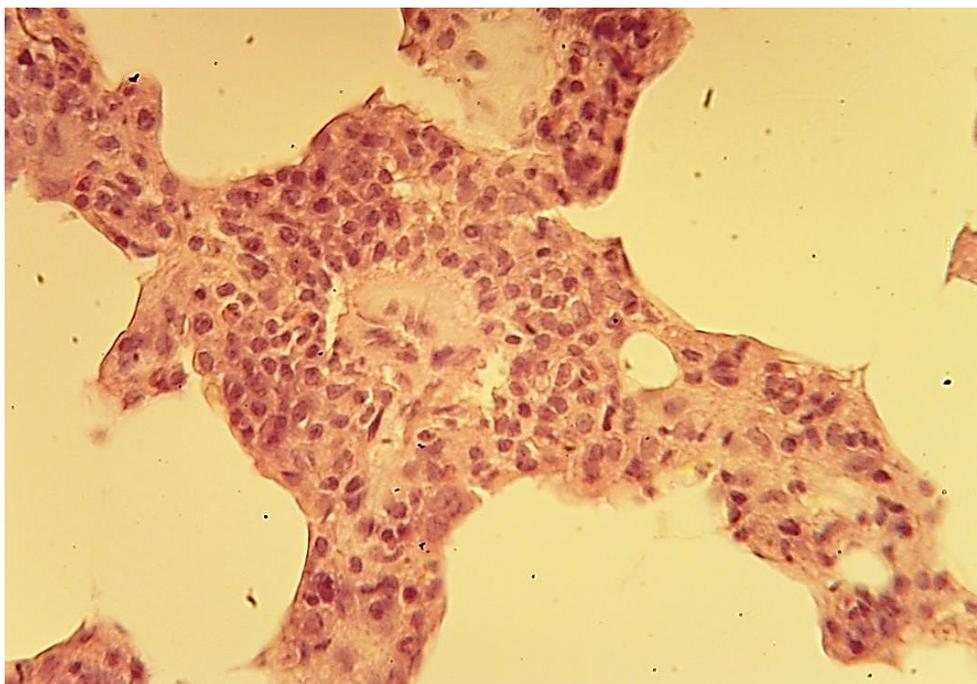


Рисунок 32. Резкое сужение просвета сосуда. Периваскулярный инфильтрат в виде гранулемы. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

В некоторых участках плевра утолщена, отмечаются очаги полипообразной пролиферации мезотелия, мелкие депозиты фибрина, очаги скопления тучных клеток субплеврально. Иногда тучные клетки располагаются в виде полосы под плеврой (рисунок 33). Имеются также участки значительного истончения плевры.

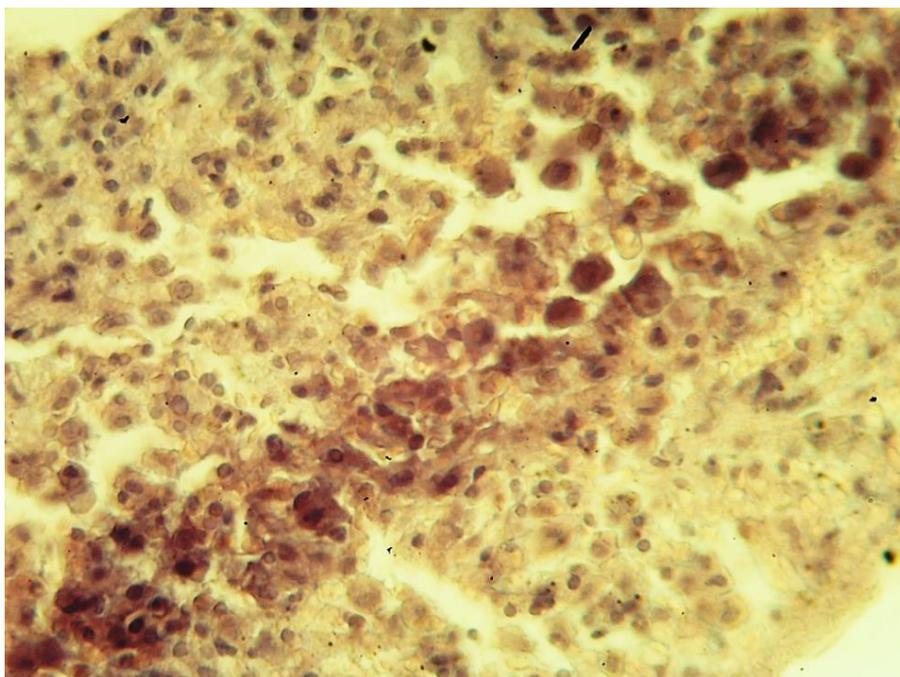


Рисунок 33. Субплевральный инфильтрат: скопление тучных клеток, лимфоцитов, фиброз. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

Субплеврально расположены участки безвоздушной ткани легкого, просветы альвеол в них не определяются, выражен фиброз и деформация ткани (лентовидный субплевральный цирроз – рисунок 34).

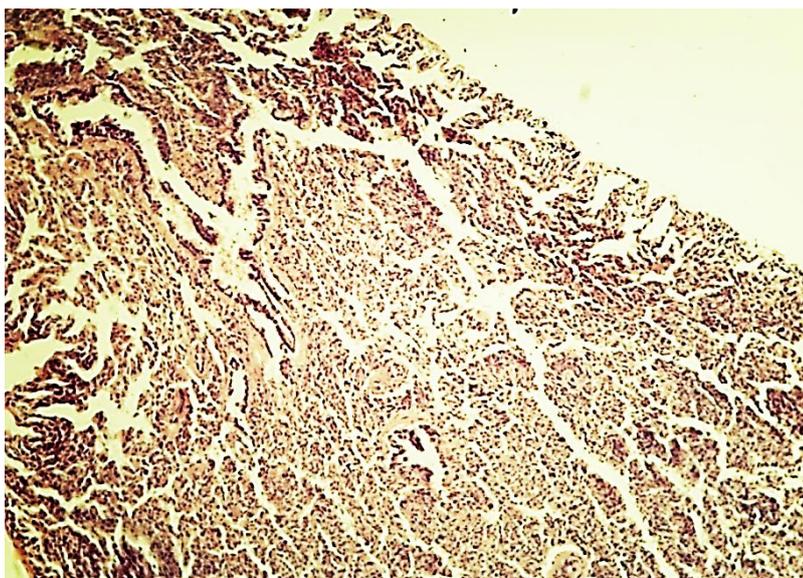


Рисунок 34. Бронхиолы и сосуды в очаге фиброза. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 100$.

В безвоздушной ткани «вмурованы» бронхиолы, имеются мелкие бронхиоло-альвеолярные воздушные полости. Воздушность ткани легкого неравномерная (рисунок 35).

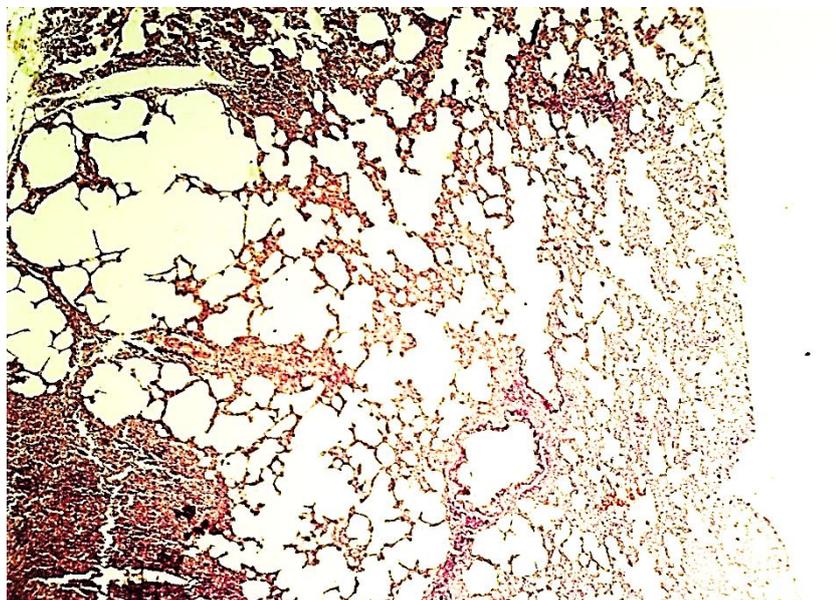


Рисунок 35. Сочетание очагов эмфиземы и фиброза. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 100$.

Просветы многих мелких бронхов и бронхиол сужены (в состоянии спазма) или полностью закрыты (рисунок 36).

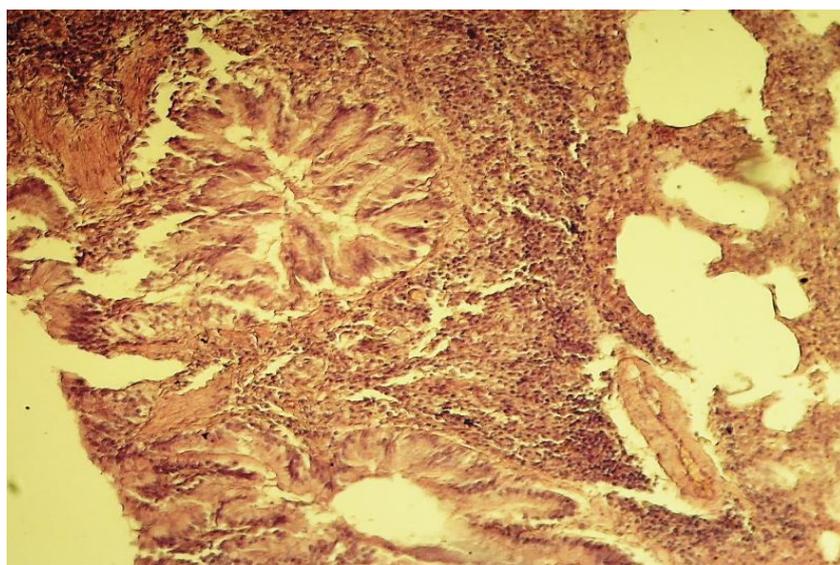


Рисунок 36. Просвет бронхиолы в очаге фиброза полностью закрыт. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 150$.

Отдельные бронхиолы заполнены экссудатом, вокруг – скопления тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов (рисунок 37).

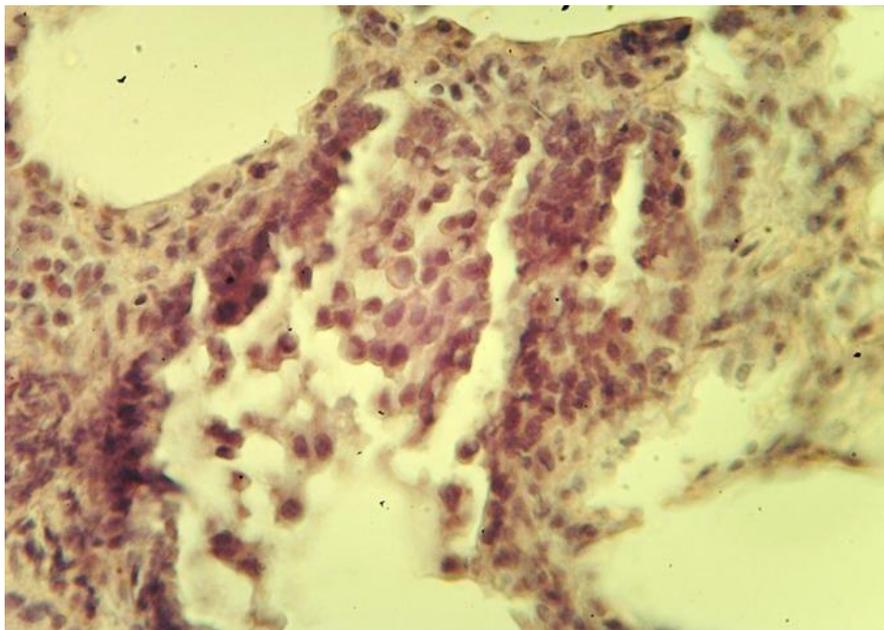


Рисунок 37. Проплиферация и слушивание эпителия бронхиолы. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

Встречаются мелкие очаги плоскоклеточной метаплазии эпителия бронхов, слушивание клеток (рисунок 38).

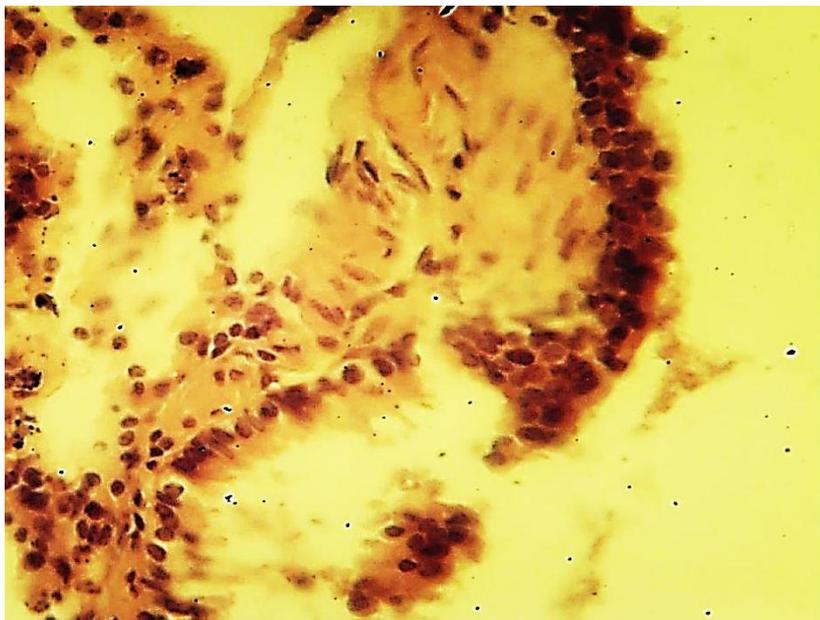


Рисунок 38. Утолщение стенки бронхиолы: фиброз, метаплазия эпителия. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

Во многих бронхиолах соединительная ткань складок слизистой разрастается, образуя полипообразные выросты, частично облитерирующие просвет бронха. Эпителий бронхиол также формирует сосочковидные разрастания. Стенки густо инфильтрированы. Встречаются отдельные бронхиолы с инфильтрацией стенок нейтрофилами и гнойным экссудатом в просвете (рисунок 39).

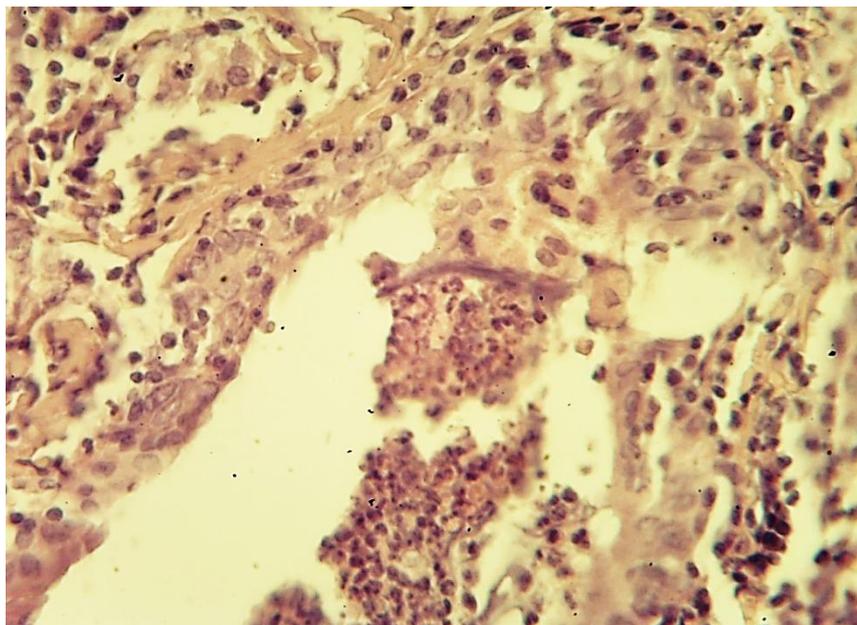


Рисунок 39. Скопление нейтрофилов в просвете и стенке бронхиолы. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

Инфильтрация бронхиол нейтрофилами приводит к повреждению их стенок (рисунок 40).

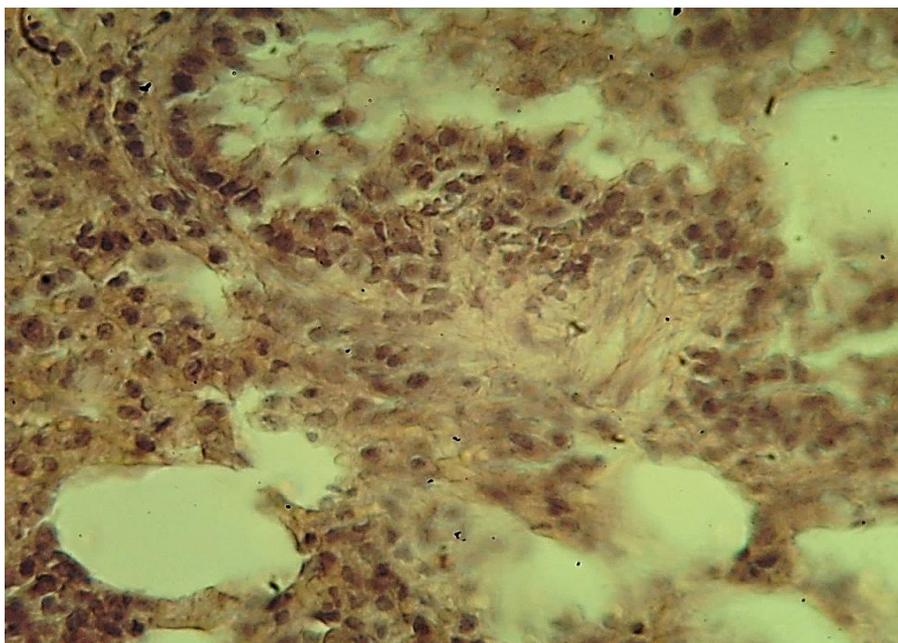


Рисунок 40. Очаговая инфильтрация нейтрофилами, разрушение стенки бронхиолы. Пролиферация соединительной ткани в просвете бронхиолы в виде полипа. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

У одного животного выявлены множественные абсцессы в ткани легкого (рисунок 41).

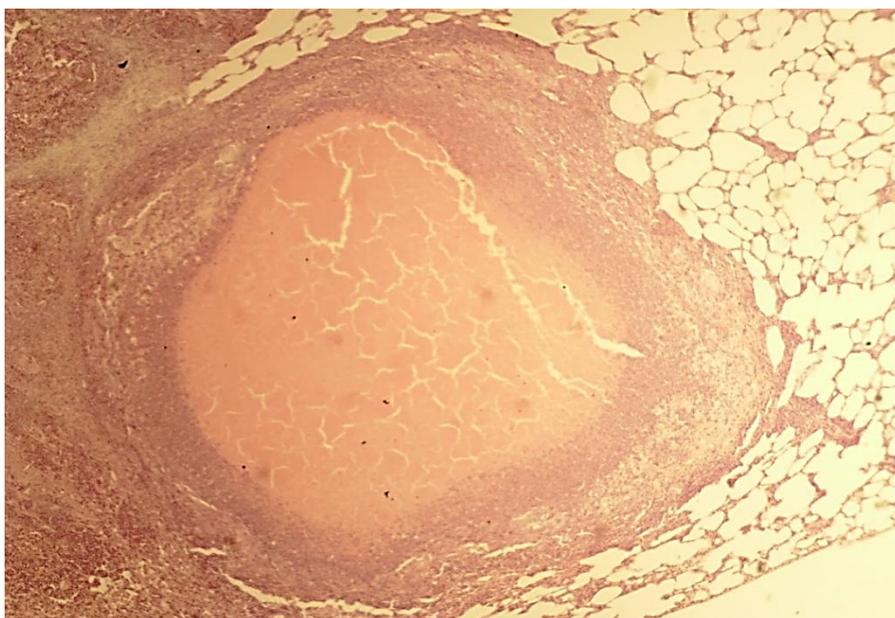


Рисунок 41. Абсцесс в ткани легкого. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 100$.

Респираторные бронхиолы 1 и 2 порядка и альвеолярные ходы расширены (очаги центрациарной эмфиземы), а также резко расширены альвеолярные мешочки и альвеолы (панациарная эмфизема).

У одного животного выявлены крупная субплевральная воздушная полость, плевра над нею истончена, в стенках полости - многочисленные тучные клетки (рисунок 42).

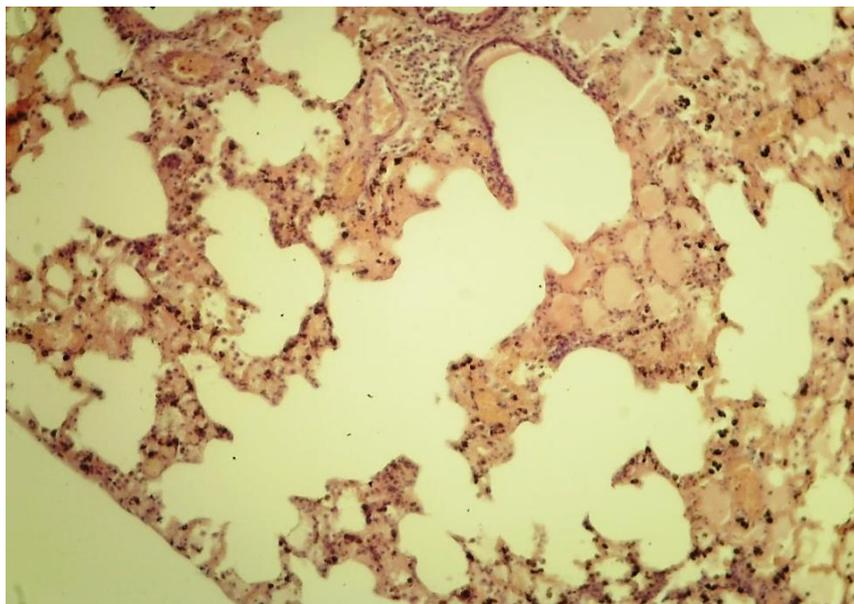


Рисунок 42. Расширение бронхиол и альвеол, формирование субплевральных воздушных полостей. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 100$.

Изменения альвеол отличаются в разных отделах легких: от выраженного утолщения межальвеолярных перегородок (за счет инфильтрации и отека) до резкого их истончения и фрагментации. Образующиеся в результате расширения бронхиол и альвеолярных ходов и разрушения стенок альвеол воздушные полости располагаются чаще субплеврально (рисунок 43).

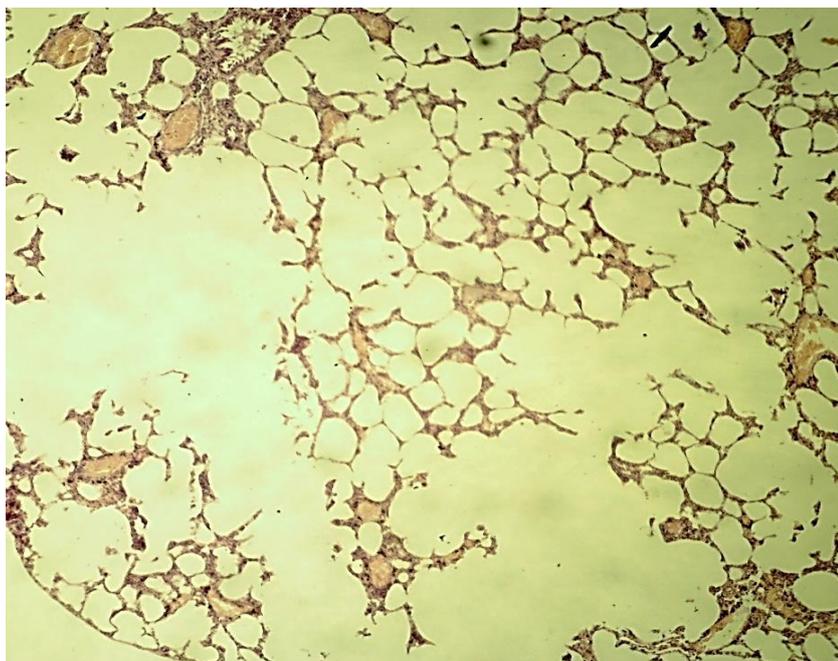


Рисунок 43. Формирование крупных воздушных субплевральных полостей. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 40$.

По-прежнему наблюдаются булавовидные утолщения в области устья альвеол в альвеолярных ходах (рисунок 44).

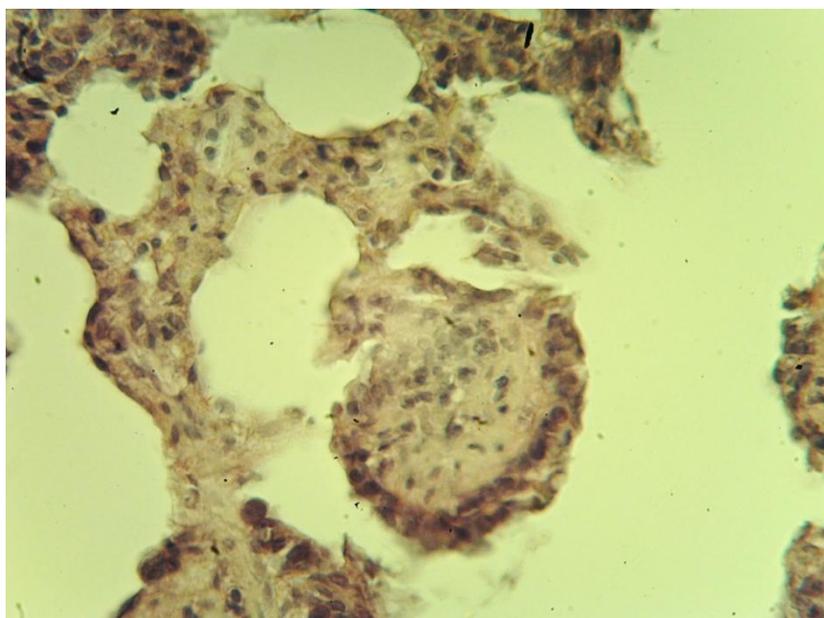


Рисунок 44. Булавовидные утолщения в области альвеолярных ходов. Тучные клетки. Модель бронхиальной астмы без терапии. Продолжительность эксперимента 42 дня. Г+Э. $\times 400$.

Таким образом, у животных данной группы 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.

3.4. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы.

3.4.1. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.

Цитоморфометрическое исследование перибронхиальных и перибронхиолярных областей микропрепаратов легких крыс группы 2 (модель буллезной эмфиземы), 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) и группы 2 (модель буллезной эмфиземы).

	группа 1	группа 2
эозинофилы	0,8277±0,0385	16,4319±2,7969
тучные клетки	0,3658±0,0302	1,7721±0,3960
лимфоциты	18,4403±0,6972	33,3088±3,0451
нейтрофилы	16,1491±0,4030	5,8683±0,7390
макрофаги	33,1758±0,5449	18,4463±1,7989
фибробласты	31,0461±0,3811	24,1851±1,6582

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%). 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.

3.4.2. Клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы.

При проведении цитоморфометрического исследования перибронхиальных и перибронхиолярных областей микропрепаратов легких крыс группы 3а (модель бронхиальной астмы с интраназальным введением раствора овальбумина 14 дней), окрашенных гематоксилин-эозином, проводился подсчет количества эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и клеток фибробластического ряда с последующим переводом их абсолютного числа в относительные величины. Получены следующие относительные значения (таблица 3).

Таблица 3.

Относительное содержание (%) различных клеточных элементов в перибронхиальных инфильтратах крыс 1 группы (интактные крысы) и группы 3а (модель бронхиальной астмы с интраназальным введением раствора овальбумина 14 дней).

	группа 1	группа 3а
эозинофилы	0,8277±0,0385	15,5021±2,1228
тучные клетки	0,3658±0,0302	0,9937±0,1226
лимфоциты	18,4403±0,6972	23,6597±1,6603
нейтрофилы	16,1491±0,4030	9,3758±0,8487
макрофаги	33,1758±0,5449	26,9266±1,7070
фибробласты	31,0461±0,3811	23,5148±1,6443

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 может быть 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 может быть объяснено снижением их доли в инфильтрате на фоне повышения абсолютного количества воспалительных клеток.

3.5. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы

3.5.1. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы

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 ($1,172 \pm 0,001$) ($p < 0,05$) (рисунок 46).

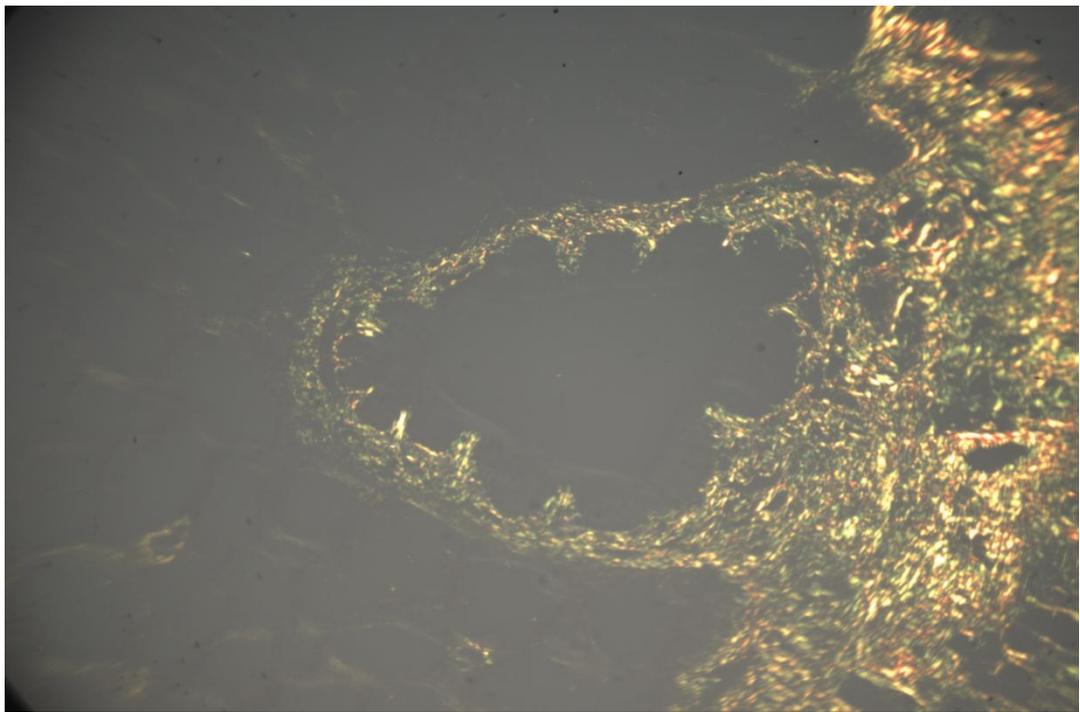


Рисунок 45. Микроскопическая картина легкого крысы группы 2 (модель буллезной эмфиземы). Преваляирование коллагена III типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

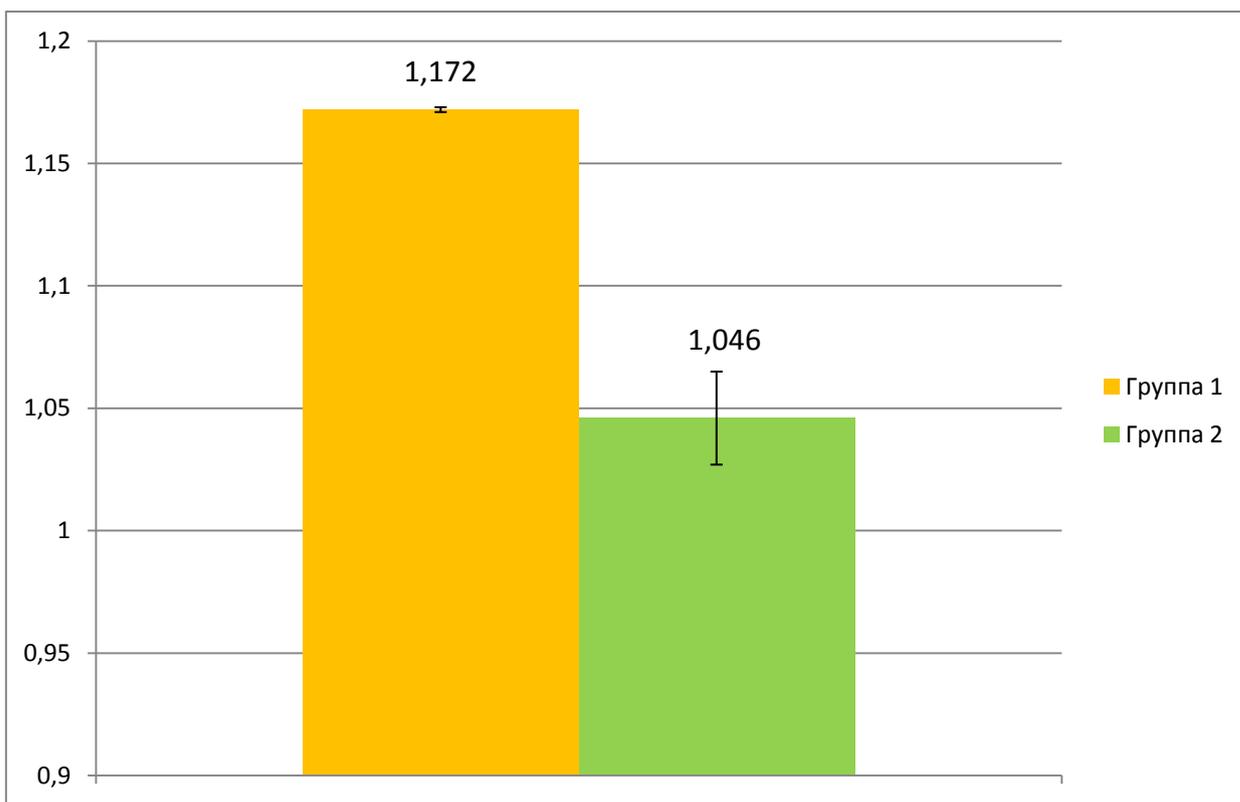


Рисунок 46. Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс в группах 1 и 2.

3.5.2. Оценка соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы на различных сроках

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 $1,036 \pm 0,012$.



Рисунок 47. Микроскопическая картина легкого крысы группы 3 (модель бронхиальной астмы). Превалирование коллагена III типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

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 ($1,172 \pm 0,001$) ($p < 0,05$) (рисунок 48).

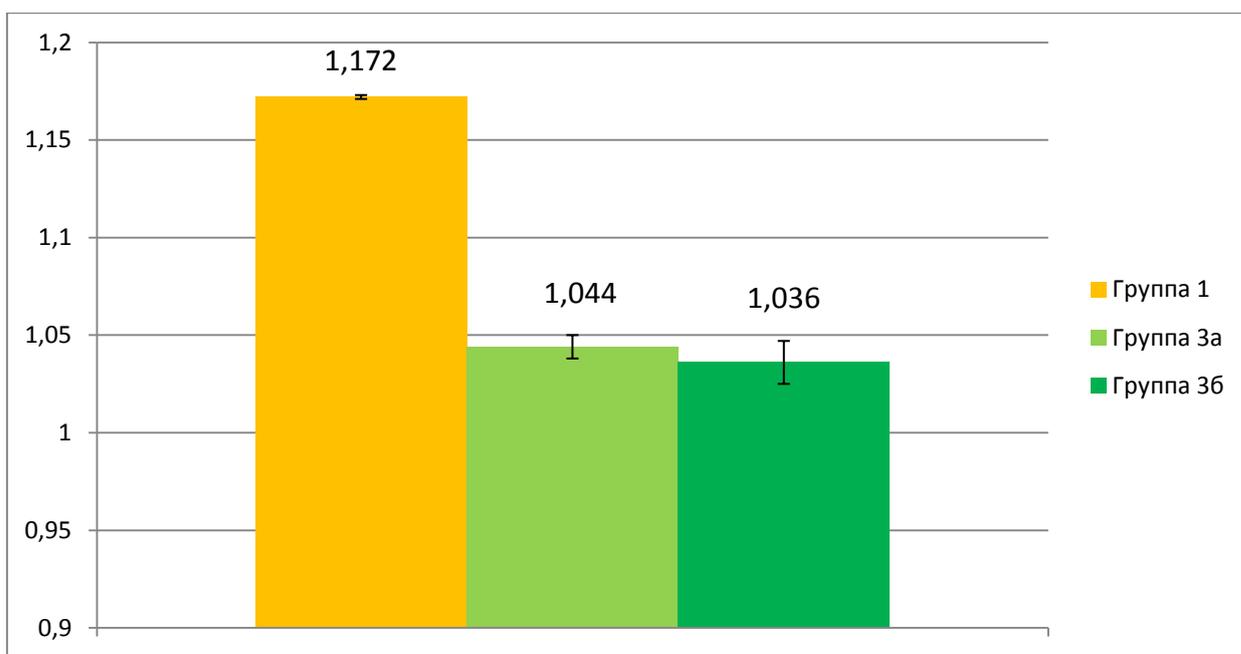


Рисунок 48. Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс в группах 1, 3а и 3б.

3.6. Влияние стимулятора коллагенообразования на морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы

3.6.1. Влияние стимулятора коллагенообразования на морфологические изменения легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы

При исследовании препаратов легких у животных данной группы отмечается гиперемия, несколько более выраженная, чем в группе 2 (модель буллезной эмфиземы), и сравнимая с гиперемией, выявленной у животных группы 5 (модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом), особенно в субплевральных отделах легких (рисунок 49).

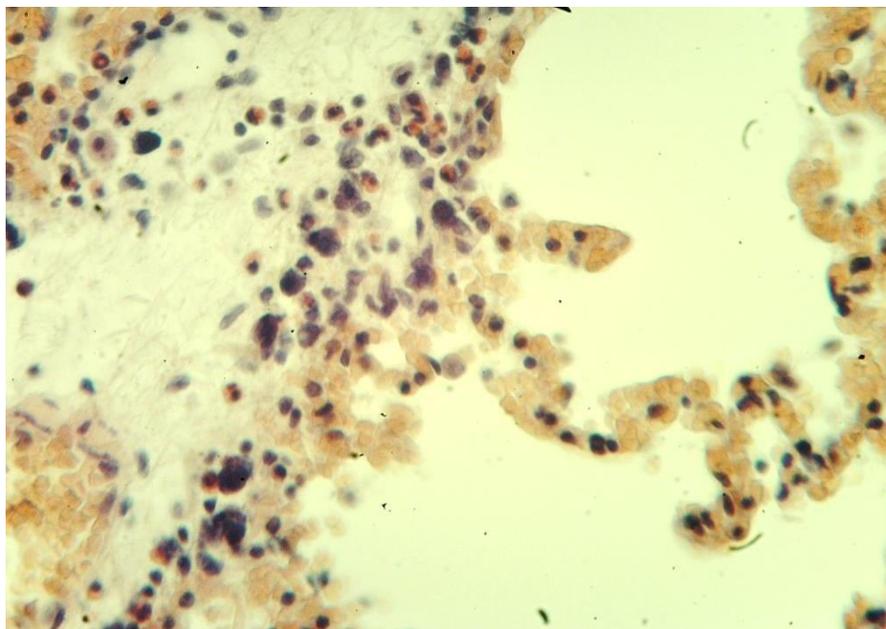


Рисунок 49. Периваскулярный отек, инфильтрат представлен эозинофилами, тучными клетками, лимфоцитами. Выраженная гиперемия межальвеолярных перегородок. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

Сосуды венозного русла и капилляры стенок альвеол резко расширены. Стенки артерий утолщены, в отдельных сосудах отмечается гиалиноз сосудистой стенки. Периваскулярно отмечается отек, имеются инфильтраты, представленные, эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками (рисунки 49, 50).

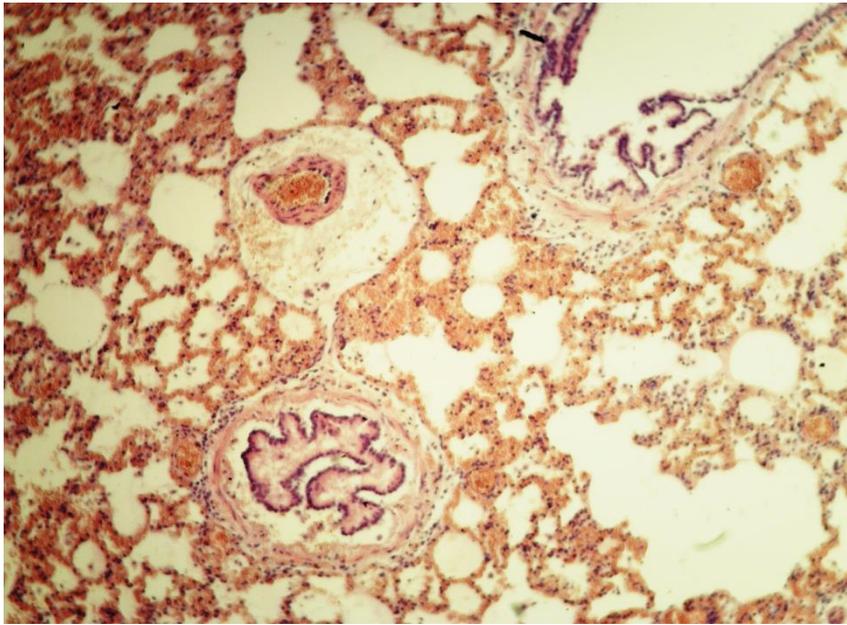


Рисунок 50. Выраженная гиперемия, утолщение стенки сосуда, расширение периваскулярного пространства. Гипертрофия мышечного слоя, сращивание эпителия бронхиолы. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 100$.

Вены резко расширены, полнокровны, вокруг отдельных сосудов имеются плотные инфильтраты из эозинофилов и лимфоцитов, что свидетельствует об аллергической реакции (рисунок 51).

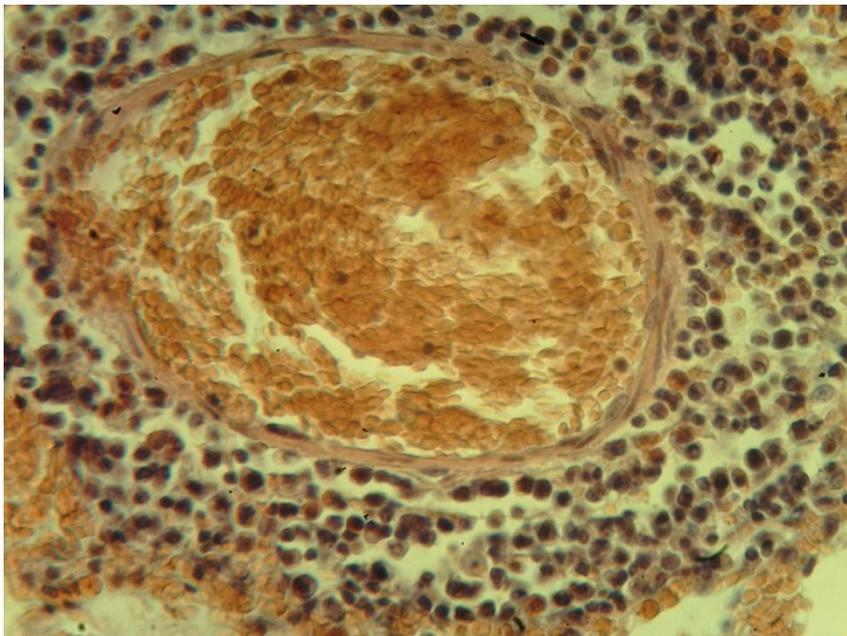


Рисунок 51. Гиперемия вены. Периваскулярный инфильтрат из эозинофилов и лимфоцитов. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

Однако в перибронхиолярных инфильтратах выявляются лишь единичные тучные клетки. Мелкие бронхиолярно-альвеолярные воздушные полости располагаются преимущественно субплеврально (рисунок 52).

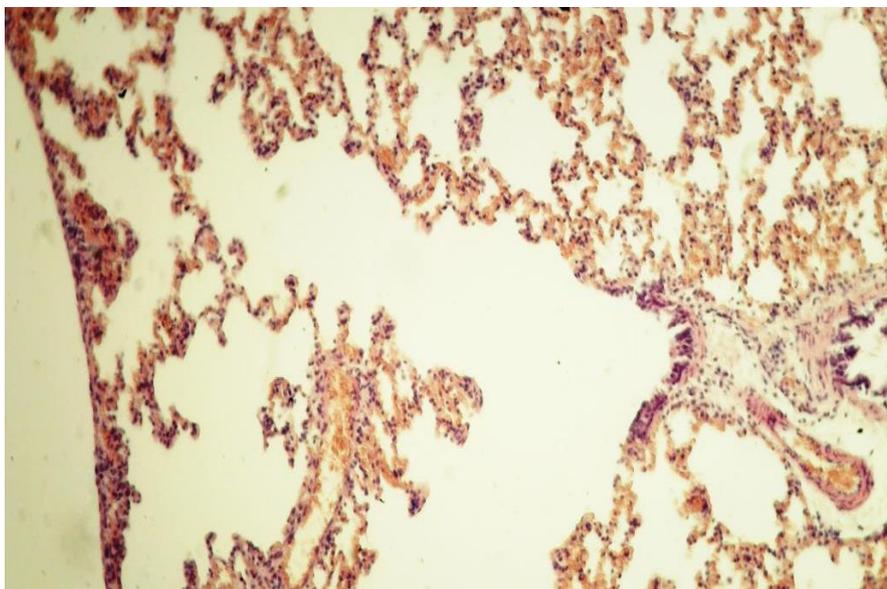


Рисунок 52. Субплевральное расширение бронхиол. Отсутствие субплеврального фиброза и клеточных инфильтратов. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 80$.

Над ними плевра не истончена, целостность ее сохранна. В апикальной части легкого имеются мелкие альвеолярные полости (рисунок 53).

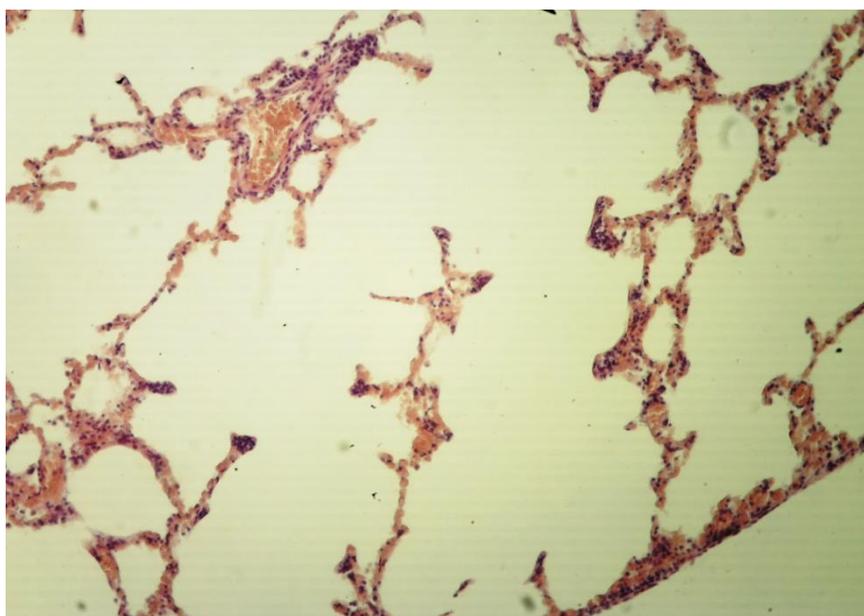


Рисунок 53. Мелкие субплевральные альвеолярные полости в апикальной части легкого. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 200$.

У трех животных выявлены кисты макроскопические (до двух миллиметров в диаметре).

Субплевральный фиброз и субплевральные клеточные инфильтраты не выявлены. Воздушность легочной ткани более равномерная, чем в группе 2 (модель буллезной эмфиземы). Имеются расширенные терминальные и респираторные бронхиолы. Очаги слущивания эпителия бронхиол единичные, мелкие. Пролиферации бронхиолярного эпителия и метаплазии эпителия не происходит. Перибронхиальные клеточные инфильтраты включают лимфоциты, эозинофилы, единичные сидерофаги и нейтрофилы (рисунок 54).

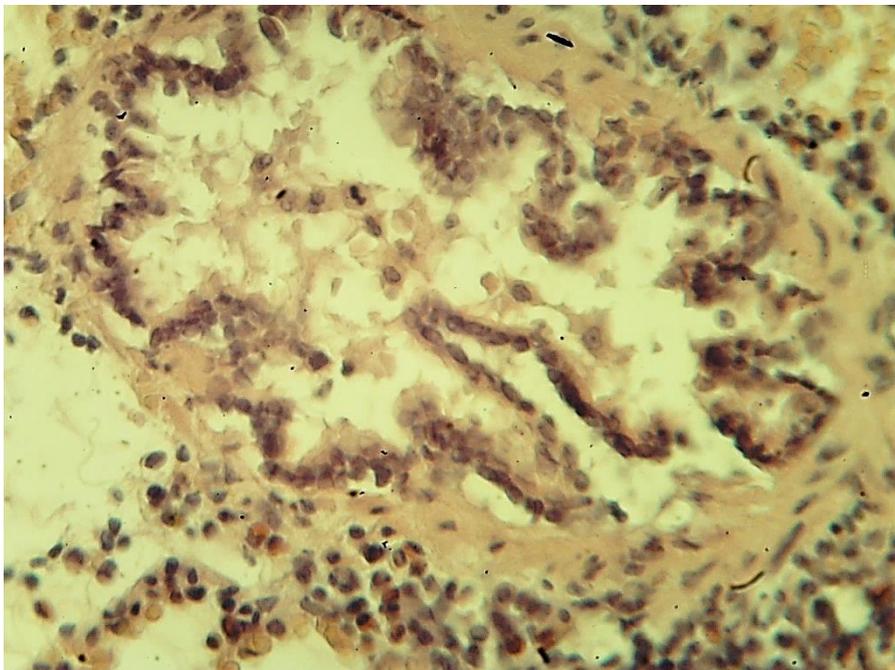


Рисунок 54. Мелкие очаги слущивания эпителия бронхиолы. Перибронхиальный инфильтрат. Модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

Таким образом, 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 слипания эпителия. Не наблюдается метаплазии эпителия и полипообразных разрастаний соединительной ткани. Значительно реже встречаются воздушные полости, в основном, мелкие субплевральные. Плевра над ними не повреждена.

3.6.2. Влияние стимулятора коллагенообразования на морфологические изменения легких крыс при моделировании бронхиальной астмы

Нарушения кровообращения представлены выраженной гиперемией, особенно в субплевральной области (рисунок 55),

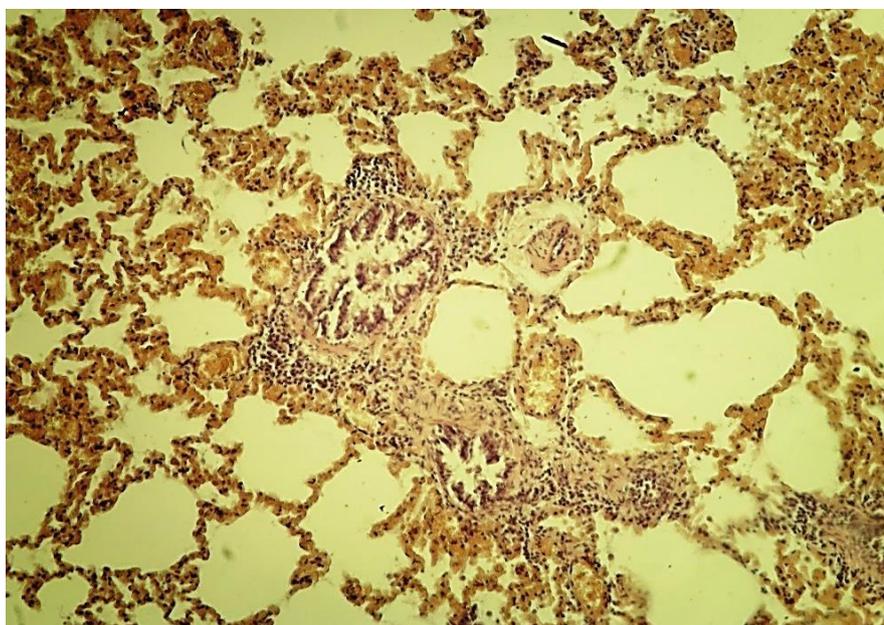


Рисунок 55. Гиперемия и инфильтрация интерстиция. Спазм бронхиол. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. × 100.

а также в плевре (рисунок 56).

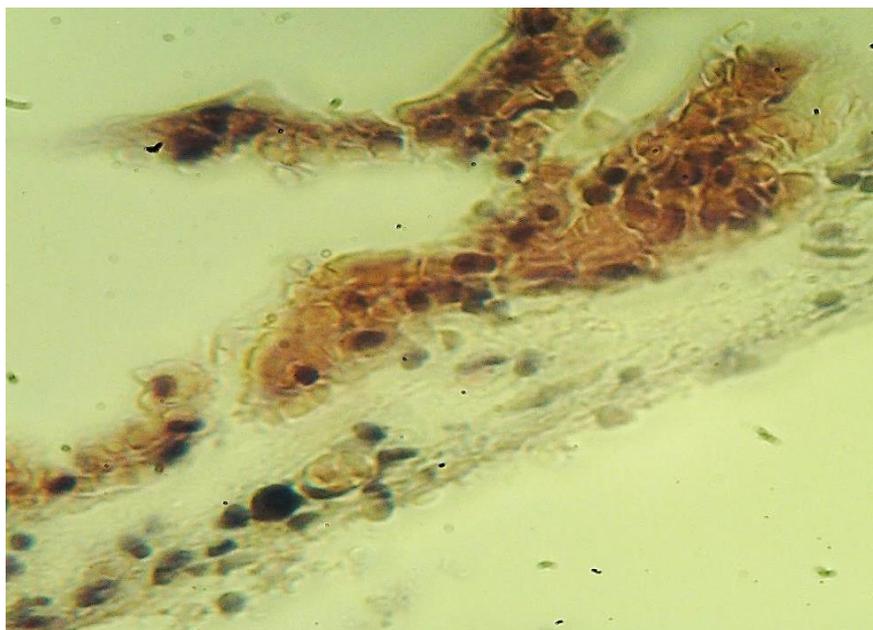


Рисунок 56. Выраженная субплевральная гиперемия и гиперемия плевры. Наличие тучных клеток в плевре. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. × 400.

Отмечается периваскулярная и менее выраженная перибронхиальная инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, единичными тучными клетками, нейтрофилами (рисунок 57).

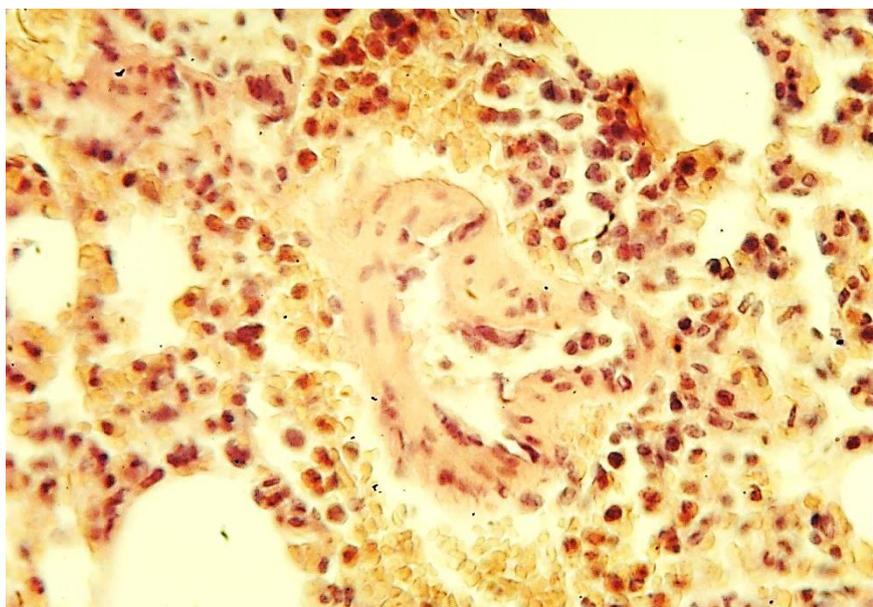


Рисунок 57. Периваскулярный эозинофильный инфильтрат. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. × 400.

У некоторых животных периваскулярные инфильтраты образованы скоплениями лимфоцитов, напоминающими лимфоидные фолликулы (рисунок 58).

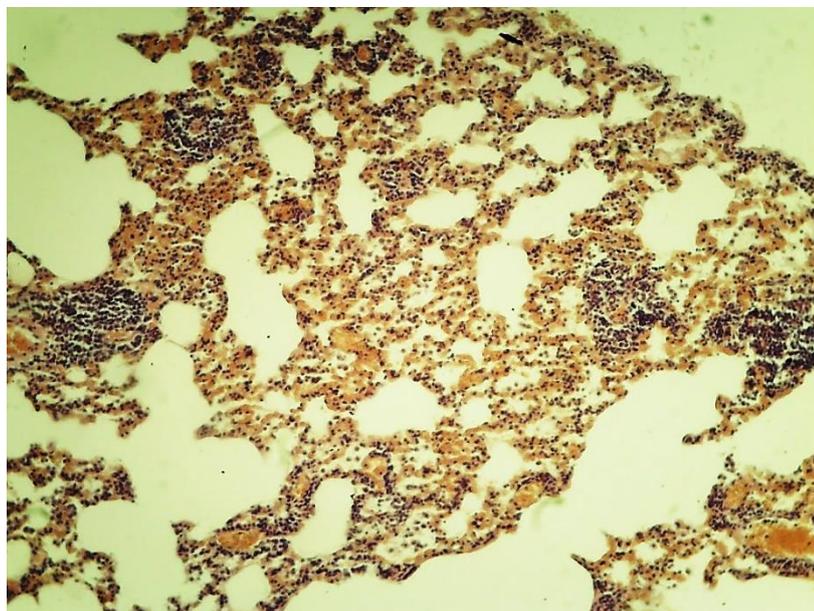


Рисунок 58. Периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. × 100.

Стенки сосудов несколько утолщены. Плевра сохранна на всем протяжении. Встречаются единичные очаги пролиферации мезотелия плевры (рисунок 59).

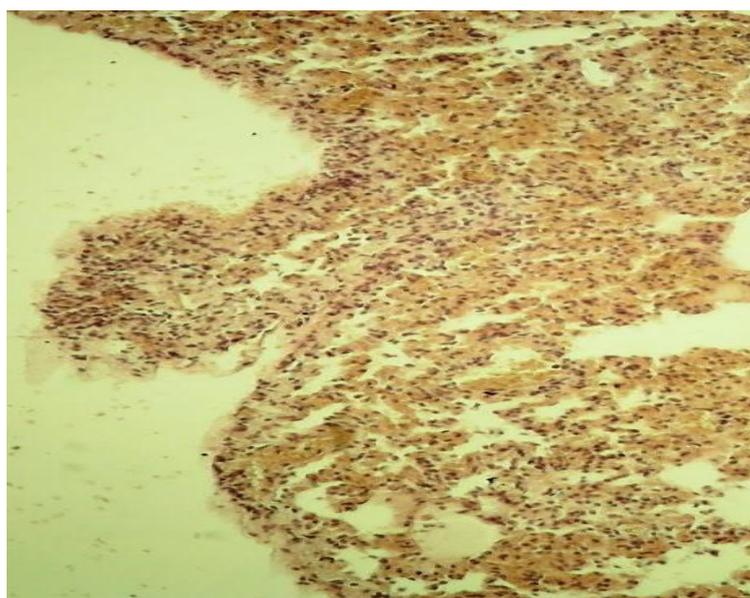


Рисунок 59. Пролiferация мезотелия плевры. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. × 100.

Просветы мелких бронхиол неравномерно изменены: сочетаются участки спазма (рисунок 60) и расширения просвета, что нередко сопровождается расширением также альвеолярных ходов с развитием центрациарной эмфиземы (рисунок 61).

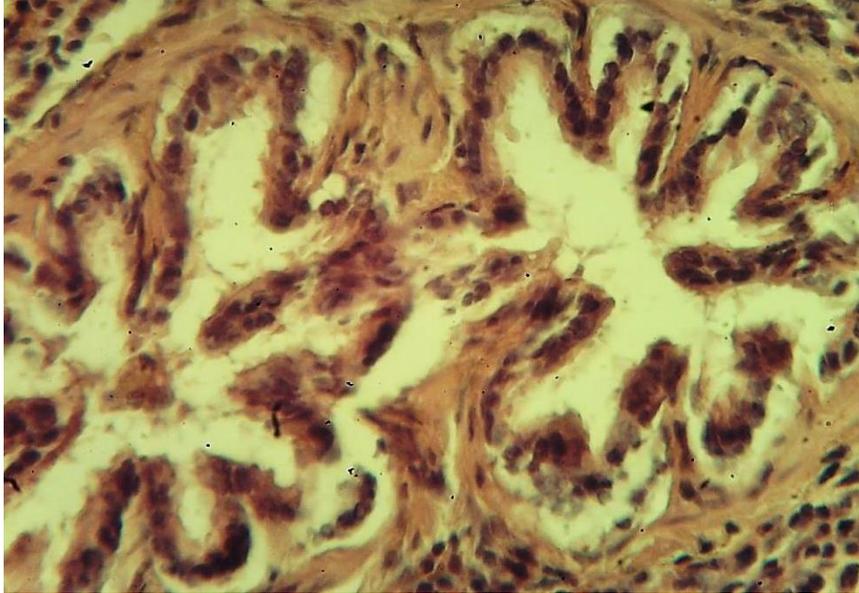


Рисунок 60. Спазм бронхиолы. Гипертрофия мышечного слоя. Эпителий бронха сохранен. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

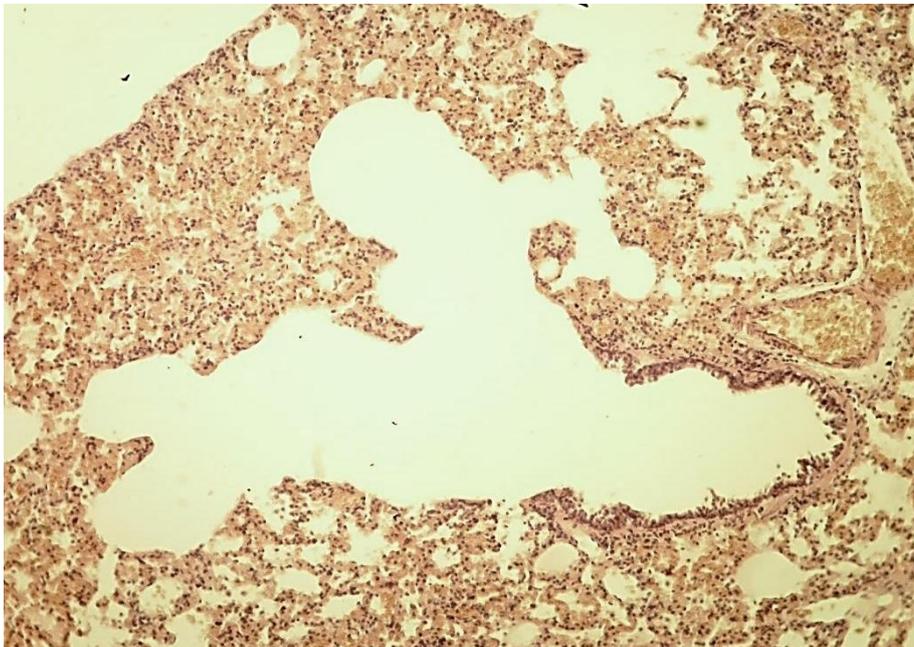


Рисунок 61. Расширение бронхиолы и альвеолярных ходов (центрациарная эмфизема). Гиперемия ткани. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 80$.

Мышечный слой гипертрофирован. Во многих бронхиолах эпителий сохранен; не выражены пролиферация эпителия, формирование полипов и значительное сращивание эпителия в виде пластов (рисунок 62).

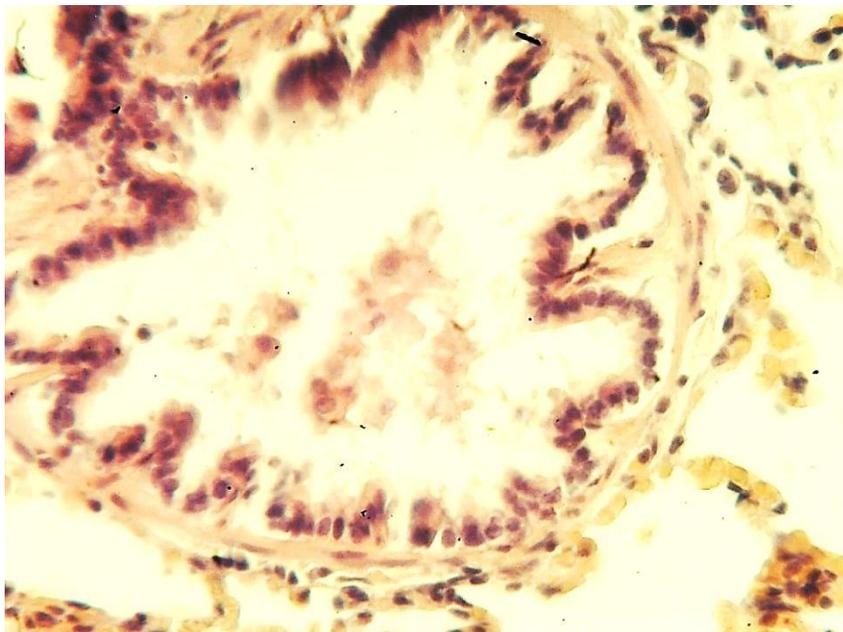


Рисунок 62. Эпителий бронхиолы сохранен. Небольшое количество экссудата в просвете. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

В крупных бронхах эпителий также сохранен. Отмечается его уплощение (рисунок 63).

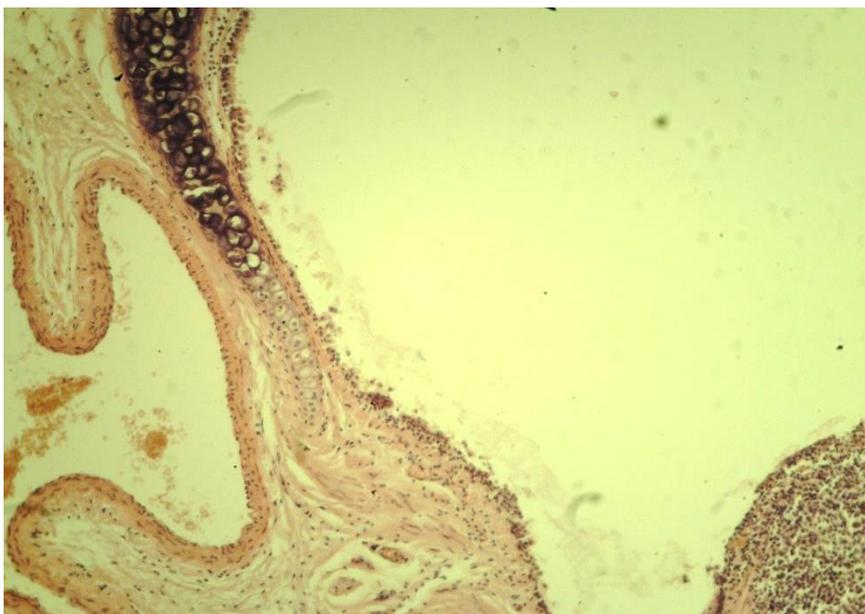


Рисунок 63. Участки уплощения эпителия бронха. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 100$.

Встретились лишь единичные бронхиолы со слущиванием эпителия и скоплением его в просвете в виде пластов (рисунок 64).

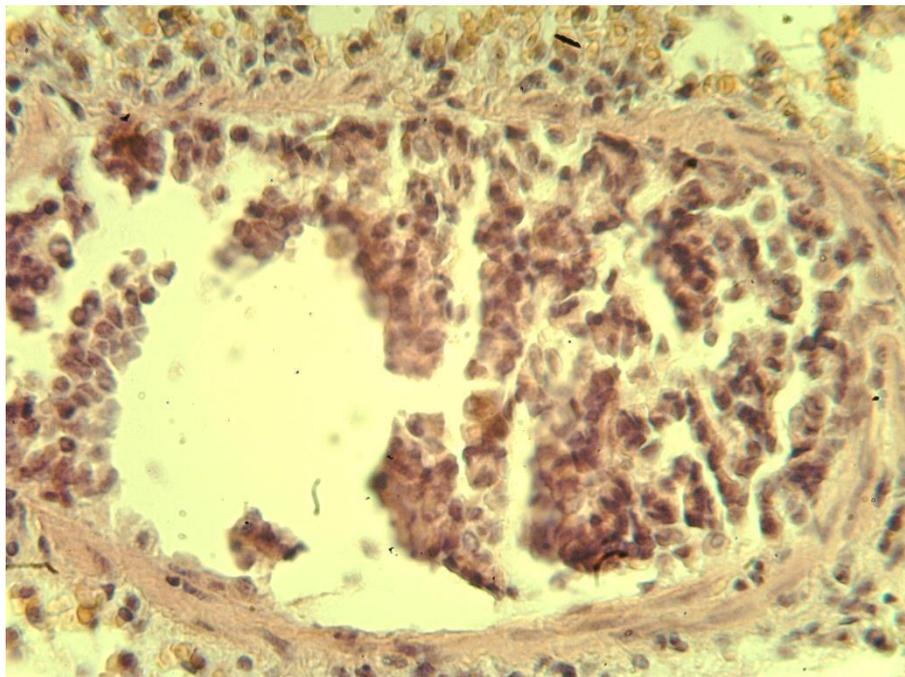


Рисунок 64. Слущивание эпителия терминальной бронхиолы. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

Отмечается перибронхиальная инфильтрация преимущественно лимфоцитами с примесью нейтрофилов (рисунок 65).

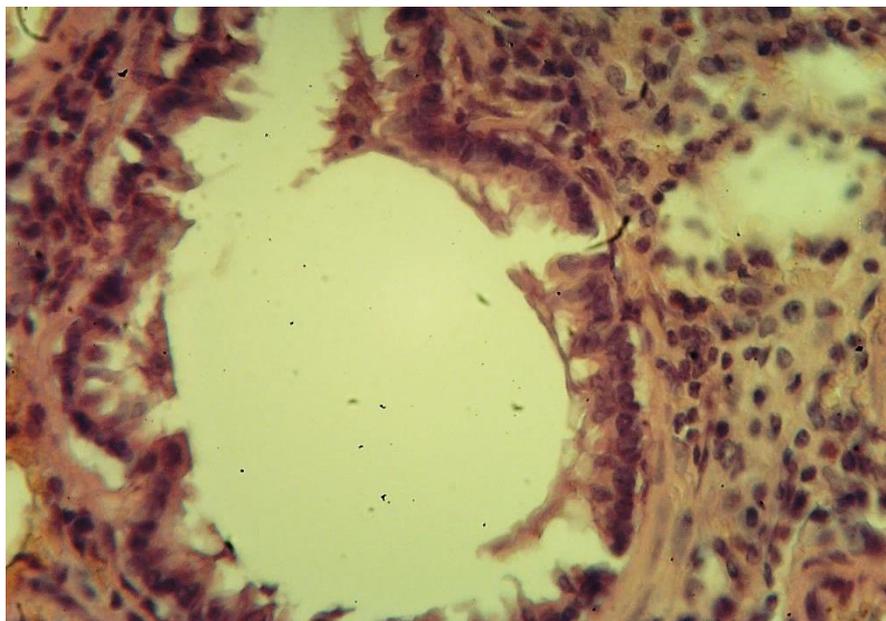


Рисунок 65. Перибронхиолярный инфильтрат. Эпителий бронхиолы сохранен. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 400$.

Некоторые бронхиолы и альвеолярные ходы нерезко расширены (рисунок 66).

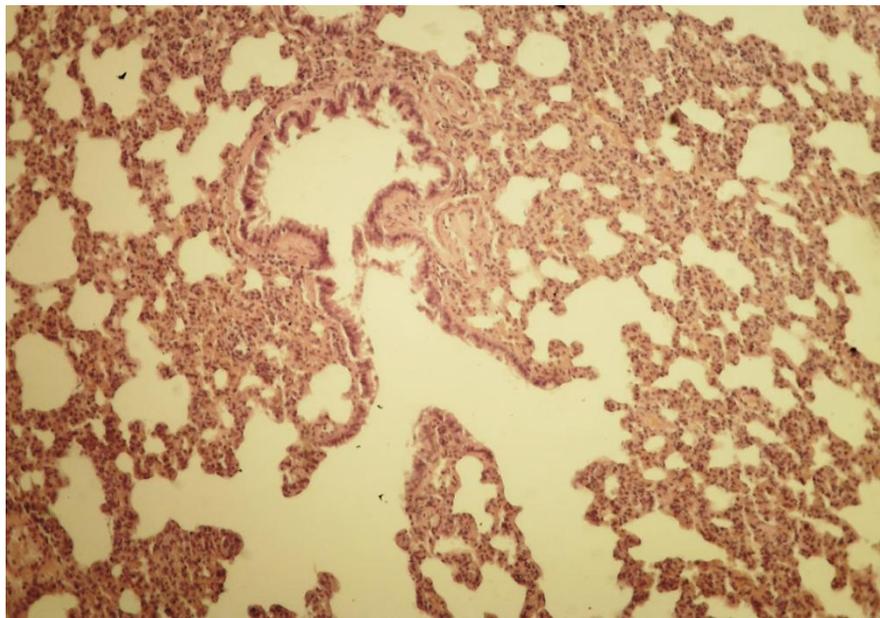


Рисунок 66. Расширение респираторных бронхиол и альвеолярных ходов. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. $\times 80$.

Встречаются расширенные респираторные бронхиолы без расширения альвеол (центрацинарная эмфизема), а также реже в сочетании с расширением альвеол и повреждением межальвеолярных перегородок (панацинарная эмфизема).

Имеются также участки легочной ткани с утолщением стенок альвеол за счет отека и инфильтрации.

Встречаются очаги субателектазов (рисунок 67).

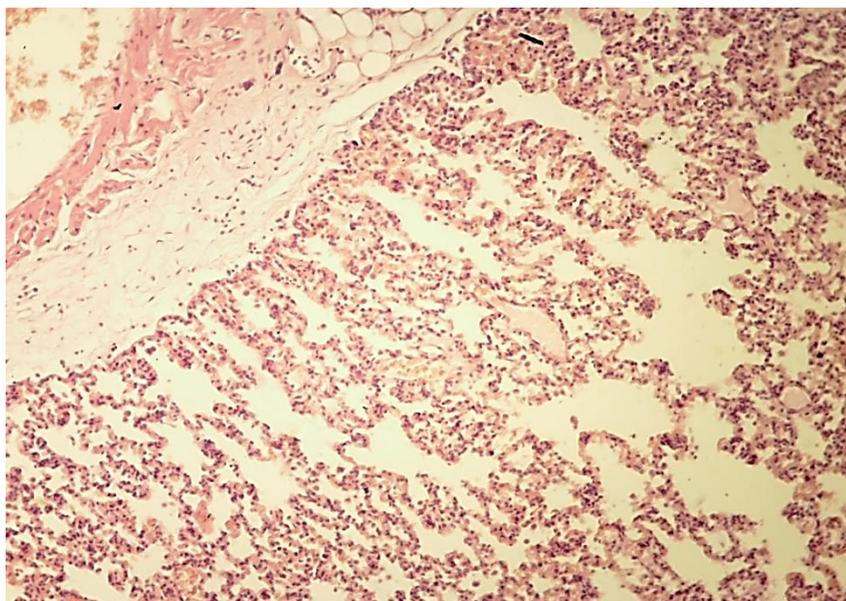


Рисунок 67. Очаги субтелектаза сочетаются с расширенными альвеолами. Модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Г+Э. × 80.

Таким образом, 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.

3.7. Влияние стимулятора коллагенообразования на клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы.

3.7.1. Влияние стимулятора коллагенообразования на клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы.

При проведении цитоморфометрического исследования перибронхиальных и перибронхиолярных областей микропрепаратов легких крыс группы 4 (модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом), окрашенных гематоксилин-эозином, проводился подсчет количества эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и клеток фибробластического ряда с последующим переводом их абсолютного числа в относительные величины. Получены следующие относительные значения (таблица 4).

Таблица 4.

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).

	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 со 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 $5,8683 \pm 0,7390\%$ до $15,7039 \pm 0,7914\%$) и макрофагов (с $18,4463 \pm 1,7989\%$ до $23,7997 \pm 1,5533\%$) ($p < 0,05$). Изменения относительного содержания клеток фибробластического ряда не достоверны.

3.7.2. Влияние стимулятора коллагенообразования на клеточный состав перибронхиальных областей в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы.

Цитоморфометрическое исследование перибронхиальных и перибронхиолярных областей микропрепаратов легких крыс группы 5 (модель бронхиальной астмы с 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 5).

Таблица 5.

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).

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

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.

3.8. Влияние стимулятора коллагенообразования на соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы

3.8.1. Влияние стимулятора коллагенообразования на соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании буллезной эмфиземы

Программный анализ цветовой гаммы микрофотографий, полученных при поляризационной микроскопии препаратов легких у крыс группы 4 (модель буллезной эмфиземы с последующей терапией стимулятором коллагенообразования в течение 14 дней, n=20), выявил повышение значения соотношения I и III типов коллагена на фоне применения стимулятора коллагенообразования.

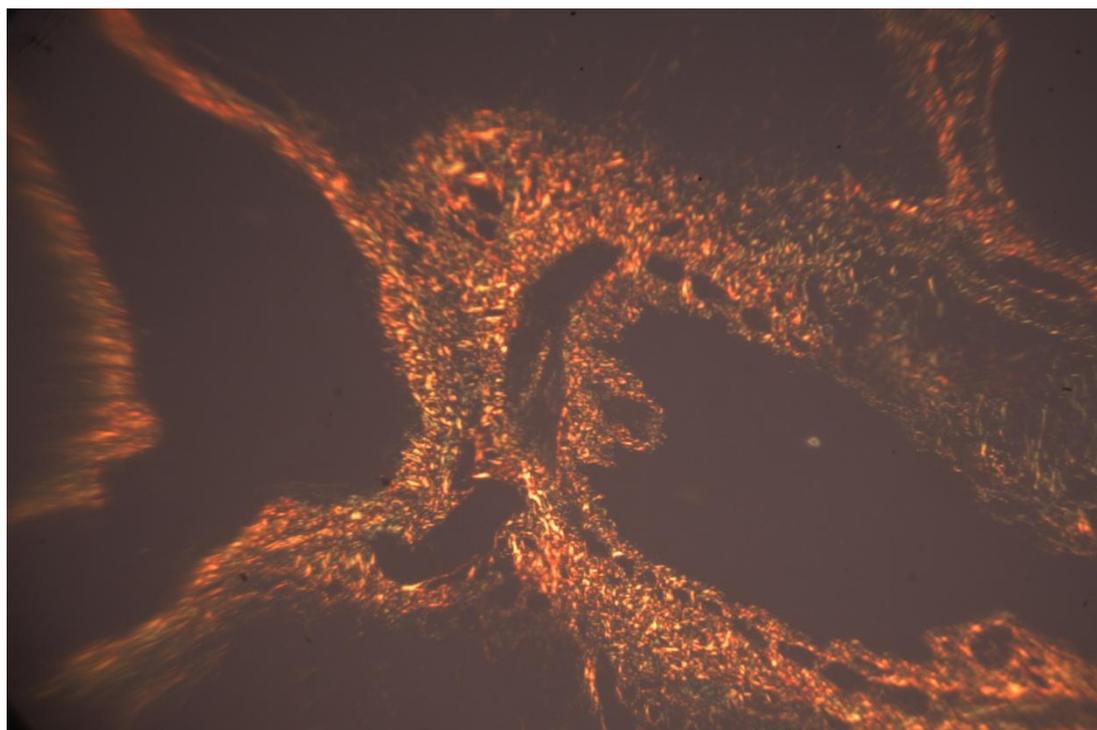


Рисунок 68. Микроскопическая картина легкого крысы группы 4 (модель буллезной эмфиземы с терапией стимулятором коллагенообразования). Превалирование коллагена I типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

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 69).

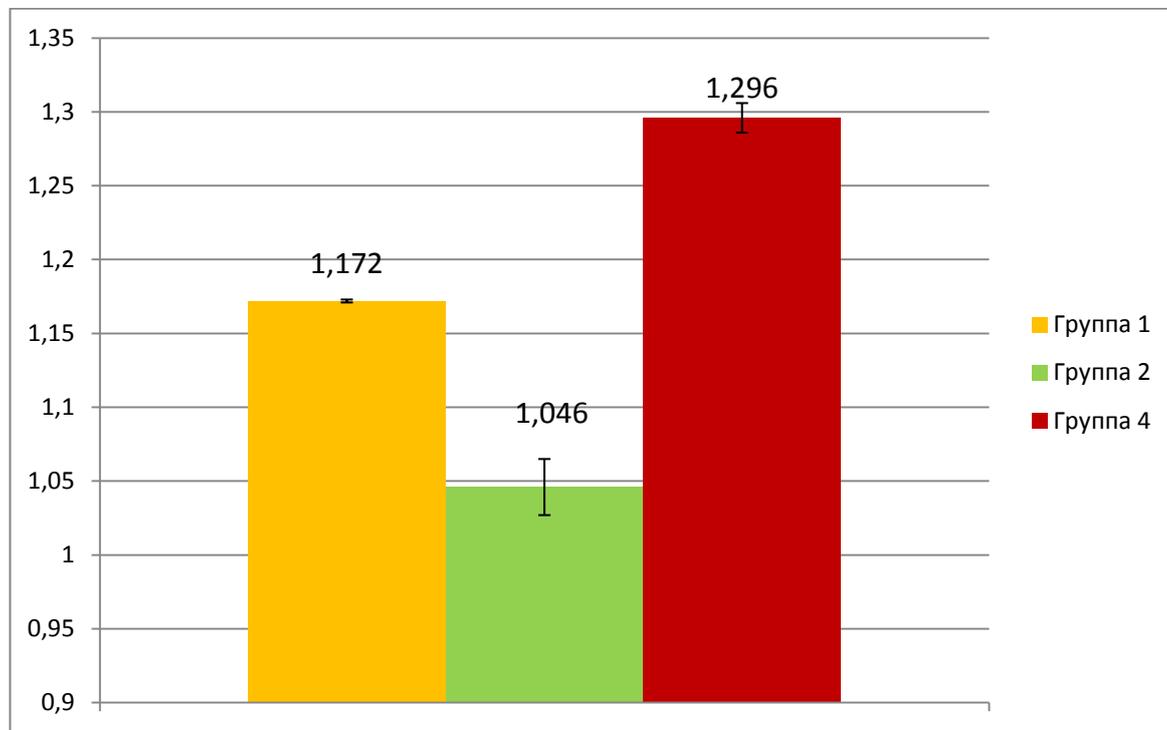


Рисунок 69. Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс в группах 1, 2 и 4.

3.8.2. Влияние стимулятора коллагенообразования на соотношение коллагена I и III типов в легких крыс при моделировании бронхиальной астмы

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.

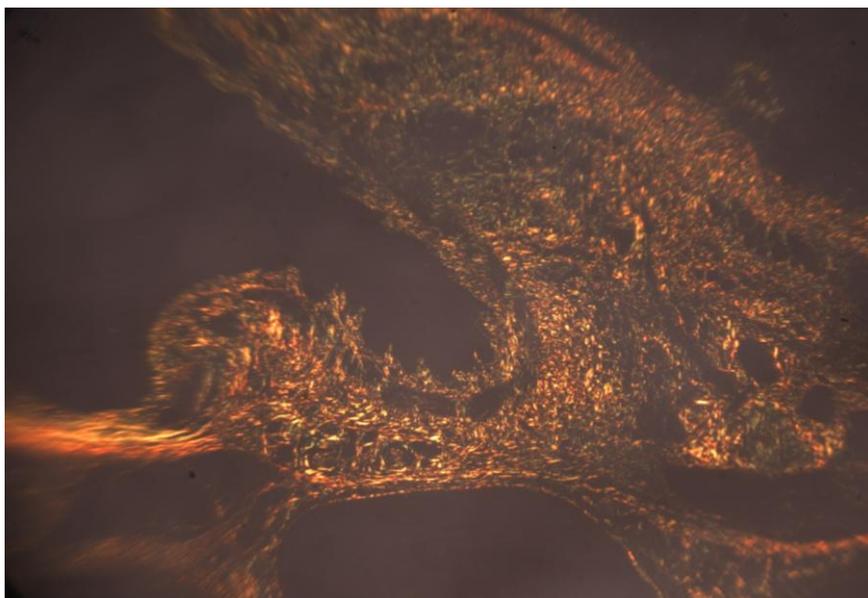


Рисунок 70. Микроскопическая картина легкого крысы группы 5 (модель бронхиальной астмы с терапией стимулятором коллагенообразования). Превалирование коллагена I типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

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 71).

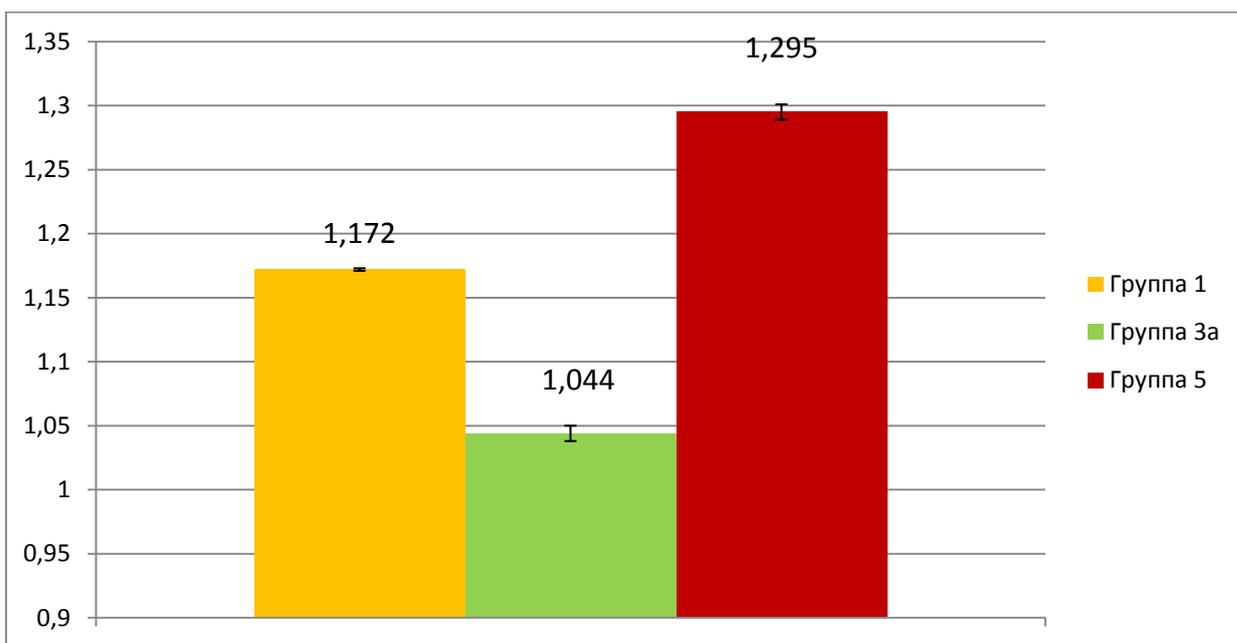


Рисунок 71. Соотношение коллагена I и III типов в легких крыс в группах 1, 3а и 5.

Таким образом, проведенное нами экспериментальное исследование показало, что при моделировании буллезной эмфиземы отмечается трансформация всех структурных элементов легкого, но наибольшие изменения развиваются в бронхиолах и альвеолах. Развивается картина панацинарной эмфиземы, формируются множественные воздушные бронхиоллярно-альвеолярные и альвеолярные полости с истончением плевры над ними.

Необходимо отметить, что цитоморфометрия перибронхиоллярных областей выявила достоверное повышение относительного содержания эозинофилов, тучных клеток и лимфоцитов ($p < 0,05$) вследствие развития аллергической реакции на введение в дыхательные пути чужеродного белка – карипазима. Терапия же солкосерилом приводит к опосредованному и достоверному, что очень ценно, противовоспалительному эффекту.

Моделирование бронхиальной астмы приводит к развитию выраженных нарушений кровообращения и микроциркуляции. Отмечаются признаки деструктивных процессов в виде разрушения межальвеолярных перегородок и стенок бронхиол, эмфизема имеет панацинарный характер.

Использование солкосерила у животных с моделью бронхиальной астмы приводит к развитию гиперемии сосудов: артерий, вен, капилляров, но кровоизлияния не характерны. Выявленные инфильтраты представлены эозинофилами и лимфоцитами. Однако изменения бронхов и альвеол выражены в значительно меньшей степени, чем при моделировании бронхиальной астмы без терапии коллагеностимулятором. Эмфизема носит характер центрацинарной. Отсутствуют крупные воздушные полости, в том числе субплевральные, и очаги фиброза. Это указывает на положительные результаты стимуляции коллагеногенеза.

Особое значение в экспериментальной части имеет применение поляризационной микроскопии. Моделирование бронхиальной астмы и вторичной буллезной эмфиземы сопровождается достоверным ($p < 0,05$)

снижением значения соотношения I и III типов коллагена, что указывает на развитие патологических процессов в волокнах коллагена бронхов и альвеол.

У животных с моделью буллёзной эмфиземы при помощи поляризационной микроскопии выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение соотношения I и III типов коллагена (соответственно $1,046 \pm 0,019$ и у $1,172 \pm 0,001$ интактных крыс). У крыс с моделью буллёзной эмфиземы и терапией препаратом солкосерил выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение соотношения изучаемых типов коллагена $1,296 \pm 0,010$ (у интактных крыс $1,172 \pm 0,001$, $1,046 \pm 0,019$ у крыс с моделью буллёзной эмфиземы).

Таким образом, применение поляризационной микроскопии указывает на достоверный ($p < 0,05$) положительный эффект использования препарата солкосерил в эксперименте, характеризующийся повышением соотношения I и III типов коллагена в соединительной ткани бронхов и альвеол.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В резецированных участках легких пациентов, оперированных по поводу первичного спонтанного пневмоторакса, нередко неравномерное кровенаполнение сосудов: имеются участки легких нормального кровенаполнения и малокровные. Многие артерии запустевшие. Выражен склероз и гиалиноз сосудистых стенок. В капиллярах межальвеолярных перегородок встречаются гиалиновые тромбы. Имеются кровоизлияния со скоплением гемосидерина. В некоторых препаратах крупные субплевральные гиперемированные сосуды окружены рыхлой соединительной тканью, в которой наблюдается расслоение волокон – образуются пространства вокруг сосудов. Измененные сосуды цепочками располагаются параллельно плевре. В некоторых случаях стенки сосудов инфильтрированы лимфоцитами, нейтрофилами. В ткани легкого обнаруживаются разной давности кровоизлияния в виде скоплений сидерофагов (рисунок 72).

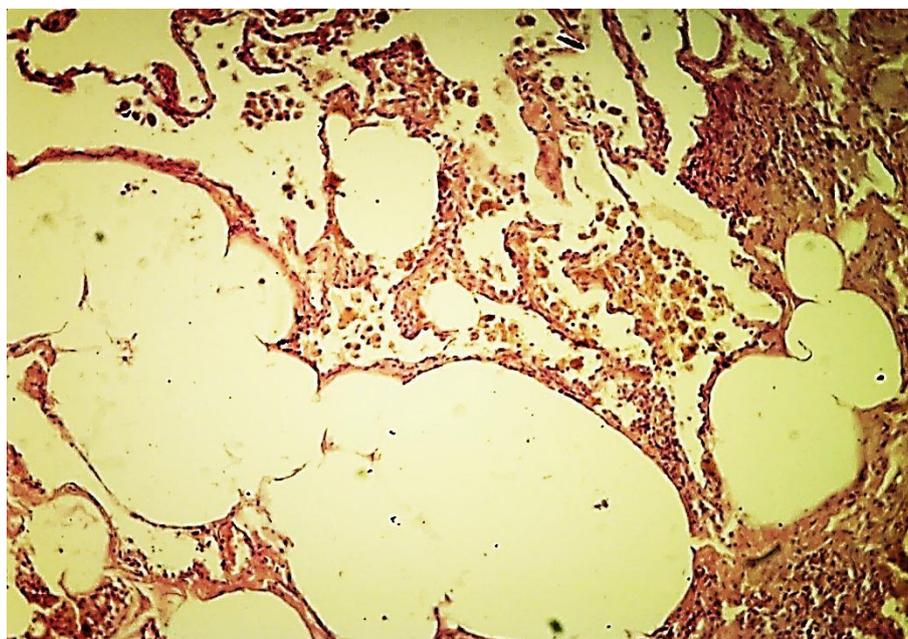


Рисунок 72. Разрушение межальвеолярных перегородок с формированием альвеолярной полости. Очаг гемосидероза. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 100.

Плевра неравномерной толщины. Чередуются макроскопические и микроскопические участки фиброза и гиалиноза плевры. В участках утолщения плевры выявляется выраженный изоморфный фиброз, а также гетероморфный фиброз в виде скопления разнонаправленных волокон разной толщины, в этих очагах обнаруживаются отложения угольной пыли (рисунок 73).

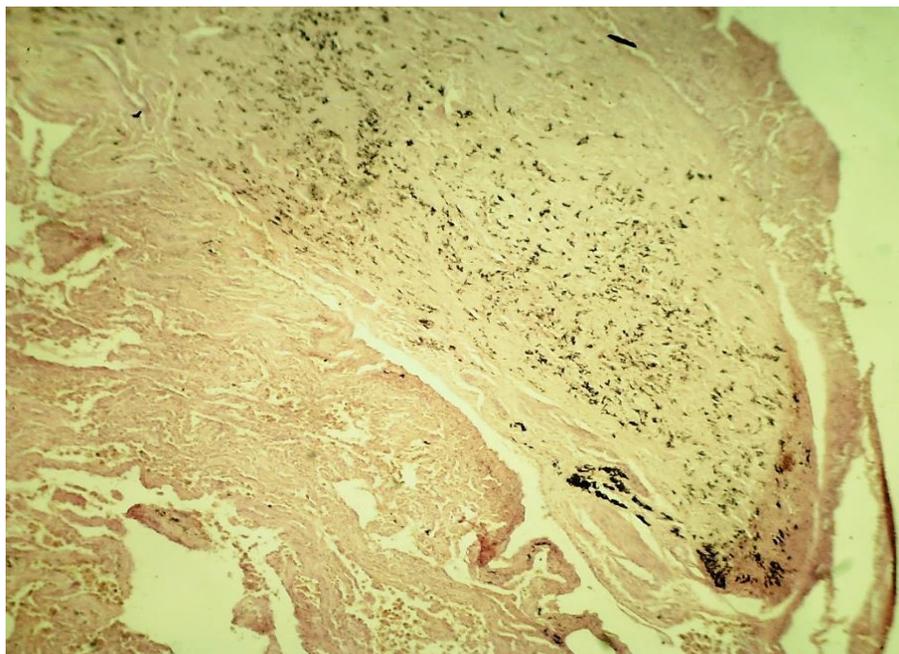


Рисунок 73. Очаг субплеврального фиброза и антракоза. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 40.

Волокна в области фиброза нередко распадаются, имеются скопления новообразованных тонкостенных сосудов, очаги кровоизлияний, скопления гемосидерина (рисунок 74).

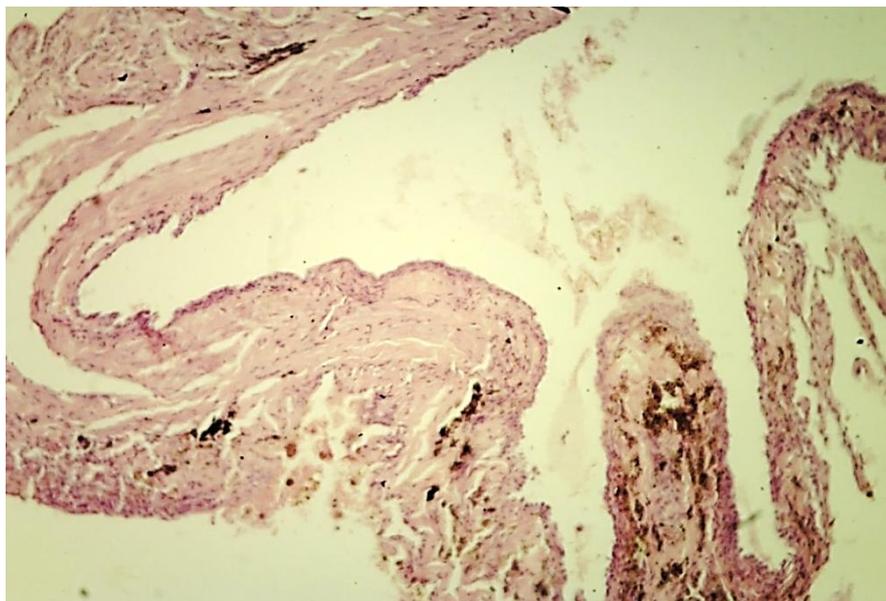


Рисунок 74. Фиброз плевры, гемосидероз и расслоение. Очаговый инфильтрат. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

В плевре обнаруживаются участки фибриноидного некроза (рисунок 75)

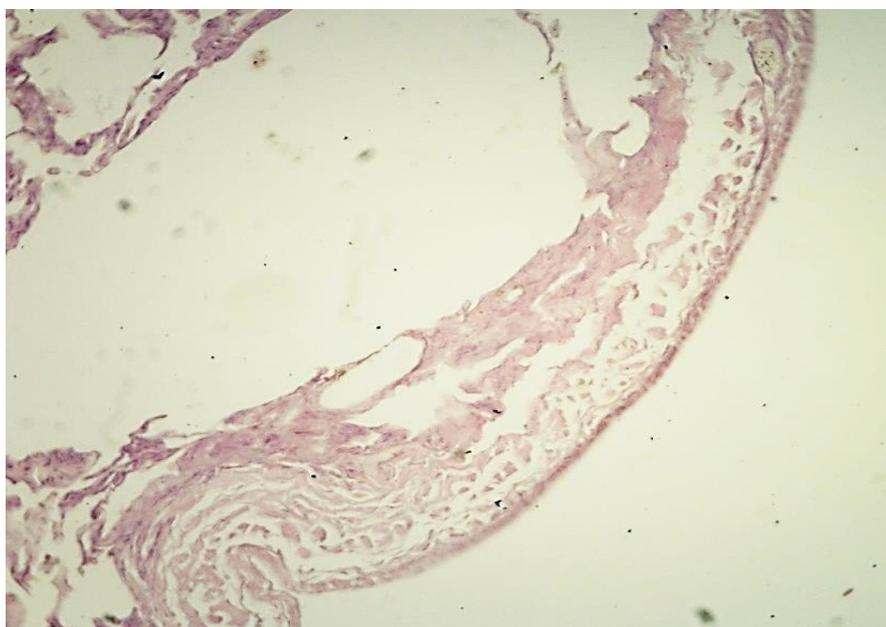


Рисунок 75. Фибриноидный некроз, расслоение и фрагментация соединительнотканых волокон плевры. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

и расслаивающие кровоизлияния. В местах резкого истончения плевры обнаруживаются ее инвагинация и мелкие разрывы (рисунок 76).

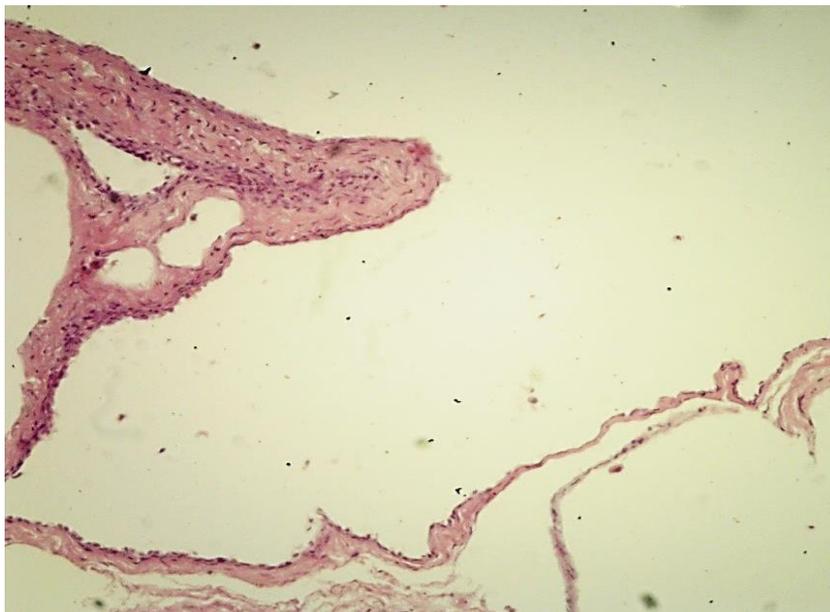


Рисунок 76. Фиброз плевры. Инвагинация плевры с формированием плеврального кармана. Участок расслоения и истончения плевры. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

В некоторых случаях плевра погружена в ткань легкого в виде глубоких карманов, а также формируются очаги складчатости плевры: расположение плевры в несколько слоев за счет уменьшения объема ткани легкого (рисунок 77).

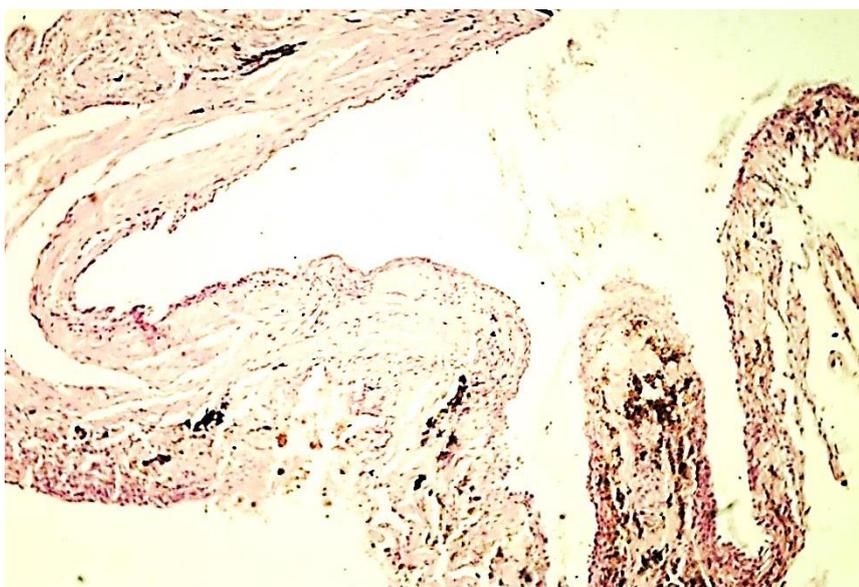


Рисунок 77. Фиброз плевры, гемосидероз и расслоение. Очаговый инфильтрат. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

На внутренней поверхности плевры встречаются очаговые воспалительные инфильтраты (рисунок 78), формируются полипообразные разрастания грануляционной ткани, иногда заполняющие субплевральные воздушные полости.

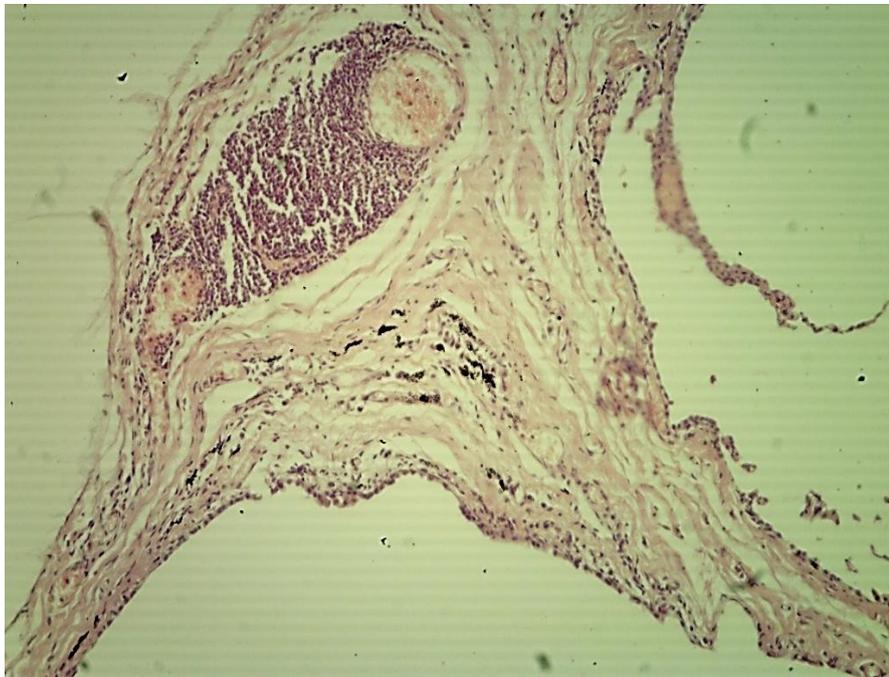


Рисунок 78. Периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат в стенке крупной субплевральной воздушной полости. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

Воздушность ткани легкого неравномерная: сочетаются участки ателектаза, субателектаза и эмфиземы. В субплевральной области имеются множественные полости от 3 до 7 мм в диаметре – блебы (рисунок 79), а также

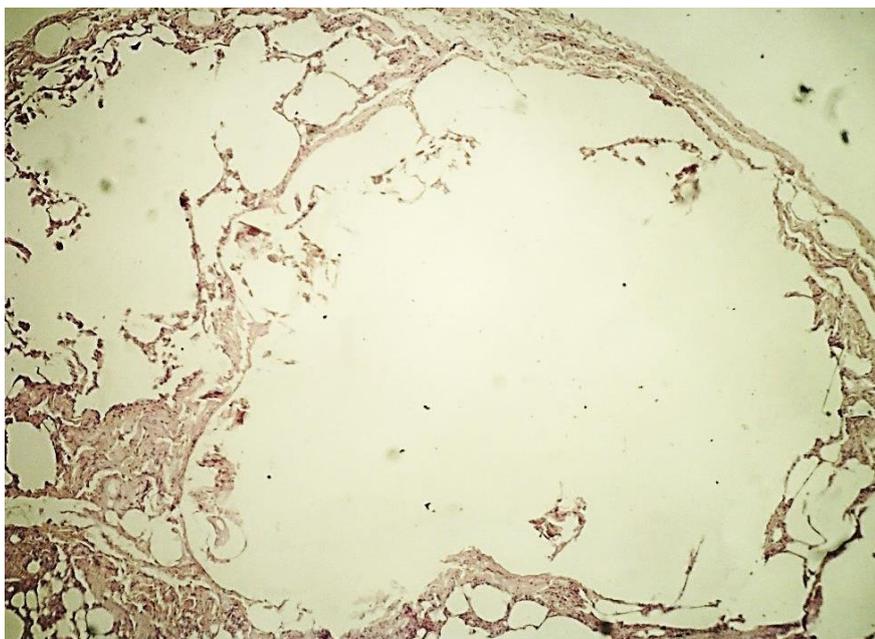


Рисунок 79. Субплевральная полость с расслаивающейся соединительнотканной фиброзной стенкой. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 40.

единичные крупные воздушные полости – буллы (1 см и более). Отмечаются разрывы плевры, составляющей часть стенки воздушных полостей (рисунок 80), со скоплением эритроцитов и сидерофагов в этих полостях.

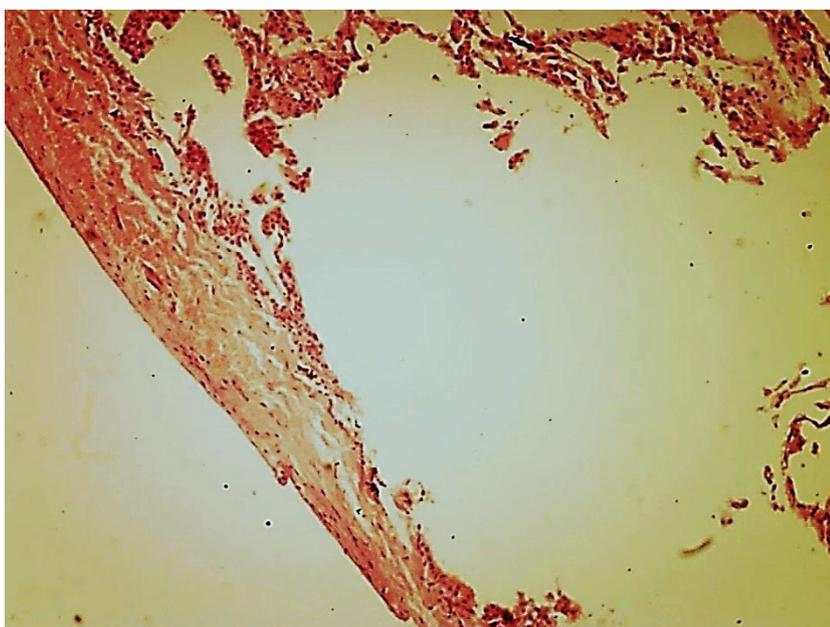


Рисунок 80. Крупная субплевральная полость. Фиброз плевры. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 100.

Стенками булл являются стенки разрушенных альвеол или фиброзная ткань (рисунок 81).

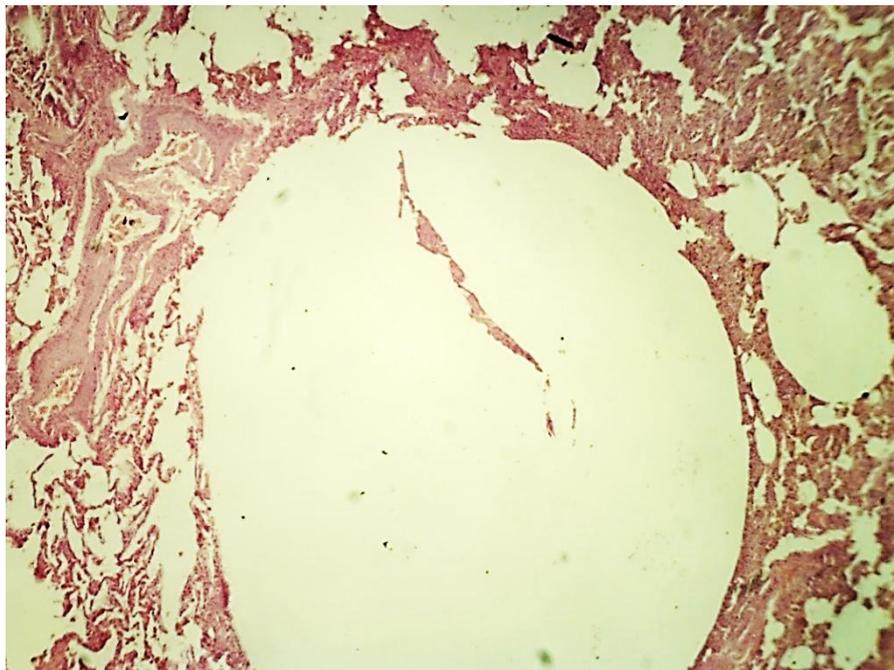


Рисунок 81. Крупная субплевральная полость с формирующейся фиброзной стенкой. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 40.

При этом встречаются участки расслоения и истончения формирующейся фиброзной капсулы воздушной полости, очаги инфильтрации нейтрофилами (рисунок 82) с образованием мелких полостей внутри стенки капсулы, с новообразованием сосудов, а также формированием полипообразных очагов разрастания грануляционной ткани в просвете полости. Имеются также субплеврально расположенные единичные полости, просвет которых частично заполнен фиброзной тканью, содержащей значительное количество угольного пигмента. Ткань легкого вокруг деформирована.

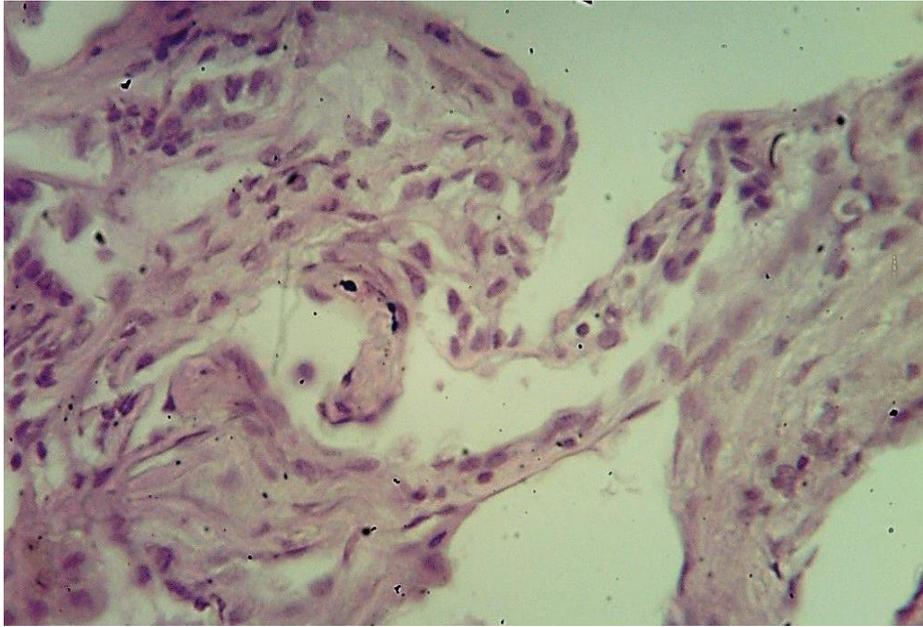


Рисунок 82. Скопление нейтрофилов, макрофагов в стенке воздушной полости. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 400.

Имеются участки легкого с выраженным субплевральным фиброзом вдоль плевры (субплевральный лентовидный цирроз легкого). Среди плотных волнистых пучков фиброзной ткани, деформирующих легочную ткань, обнаруживаются сдавленные бронхиолы, альвеолы, склерозированные сосуды (рисунок 83),

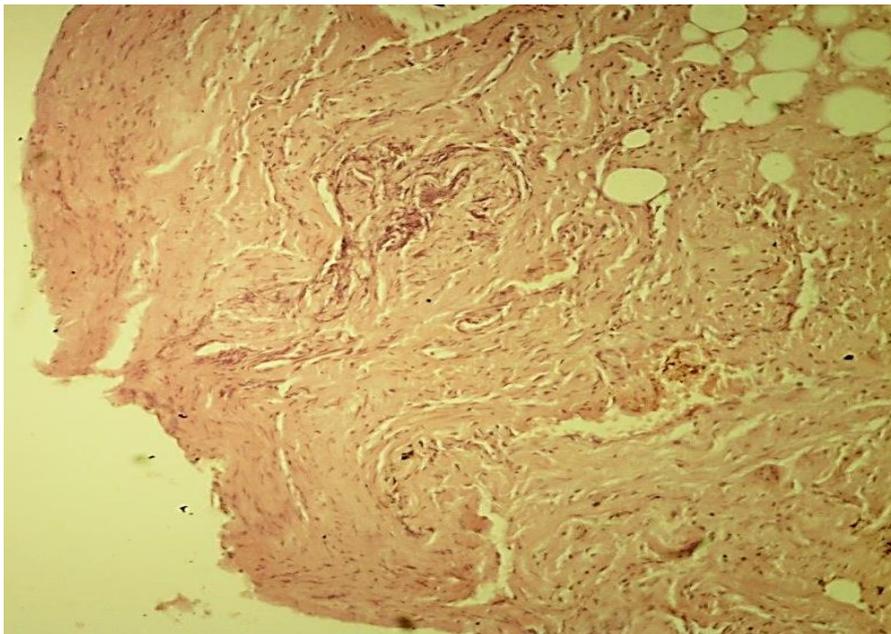


Рисунок 83. Выраженный субплевральный фиброз. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 40.

отложения угольной пыли, воспалительные клеточные элементы: нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, а также сидерофаги. Плевра над этими участками втягивается в ткань легкого, в ней наблюдается расслоение волокнистых структур (тракционное влияние лентовидного цирроза – рисунок 84).

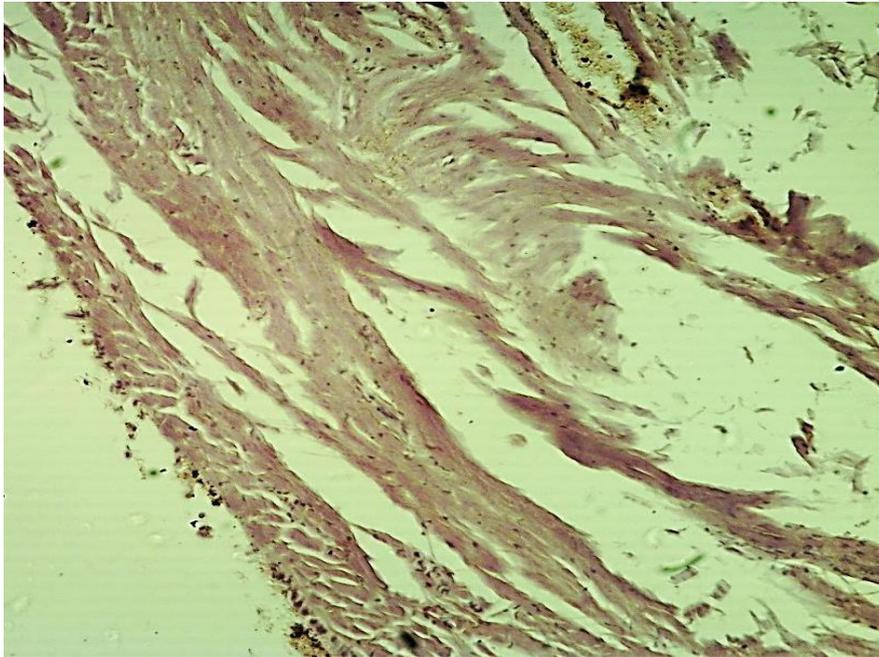


Рисунок 84. Фиброз плевры. Расслоение соединительнотканых волокон. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 100.

В более глубоких отделах легких пневмофиброз носит диффузно-очаговый характер, особенно выражен перибронхиально и периаваскулярно. Встречаются очаги разрастания грануляционной ткани, крупные очаги фиброза с разнонаправленными волокнистыми структурами, а также очаги гиалиноза, архитектура легкого нарушена (рисунок 85).

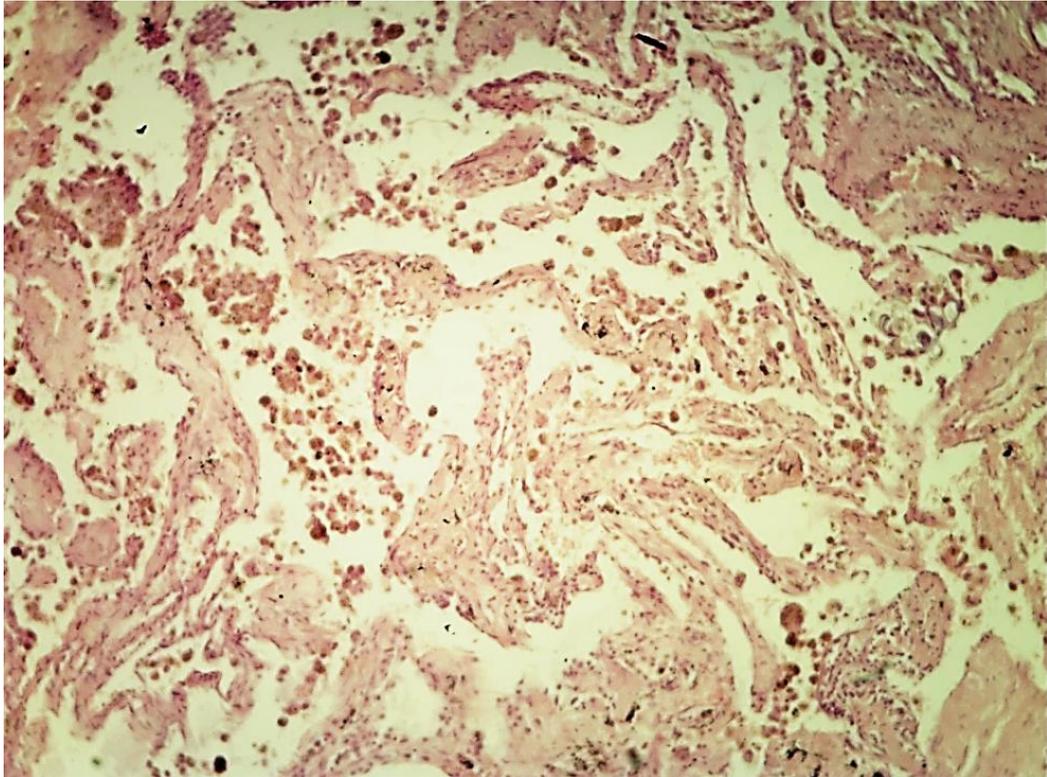


Рисунок 85. Нарушение архитектоники ткани легкого, разрушение структур. Скопления гемосидерина. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

Некоторые участки легкого представляют собой сосочковидные разрастания рыхлой соединительной ткани, богатой сосудами, выстланные эпителиальными клетками и напоминающие ворсины хориона (плацентизация легкого – рисунок 86).

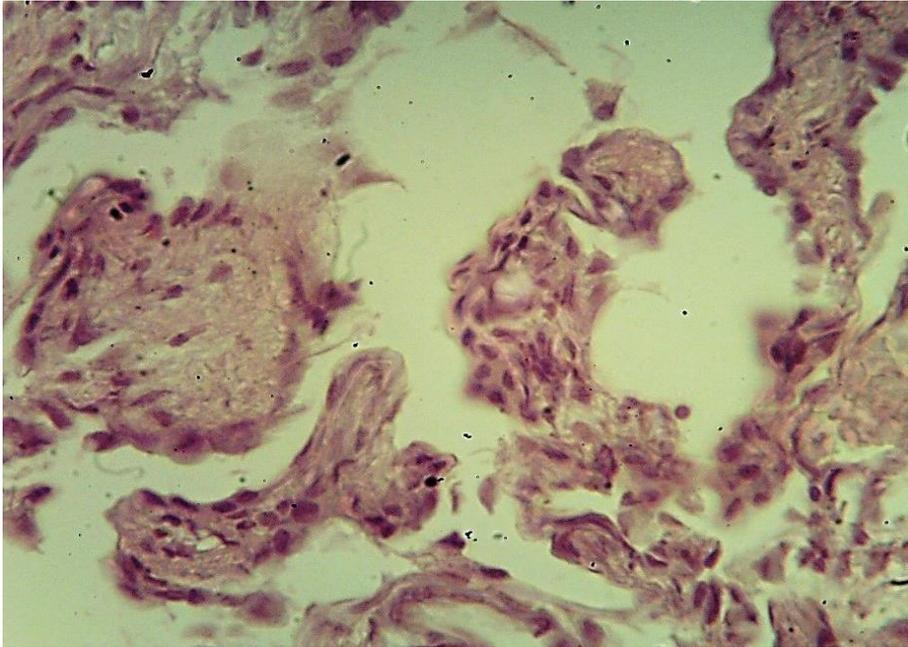


Рисунок 86. Сосочковидные разрастания в субплевральной области, напоминающие ворсины хориона. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 400$.

Изменения бронхов разнообразны: деформация, спазм, расширение просвета, разрушение стенки с формированием воздушной полости (рисунок 87).

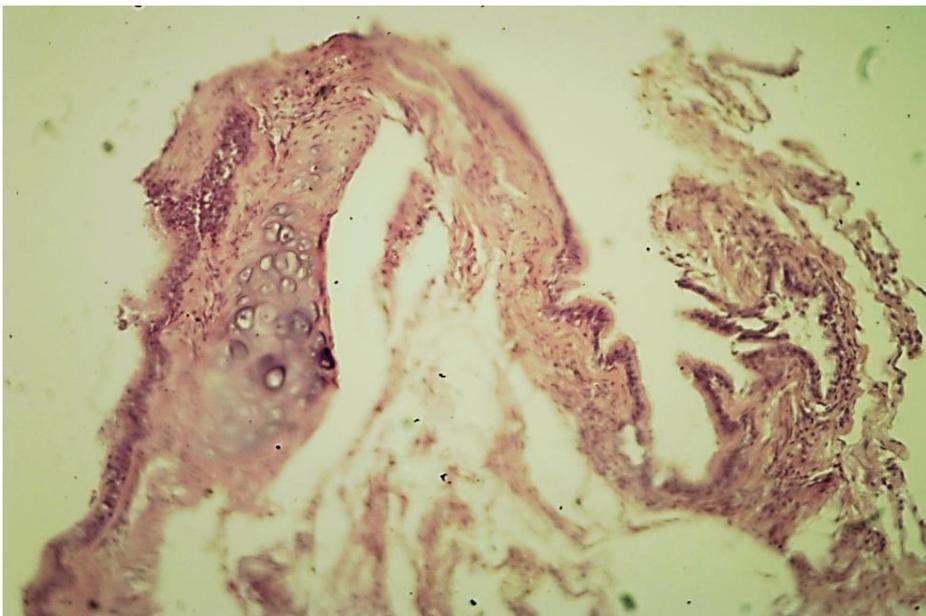


Рисунок 87. Часть стенки крупной полости представлена стенкой бронха. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

Эпителий высокий призматический, имеются участки метаплазии (рисунок 88), гидропической дистрофии, слищивания эпителиальных клеток.

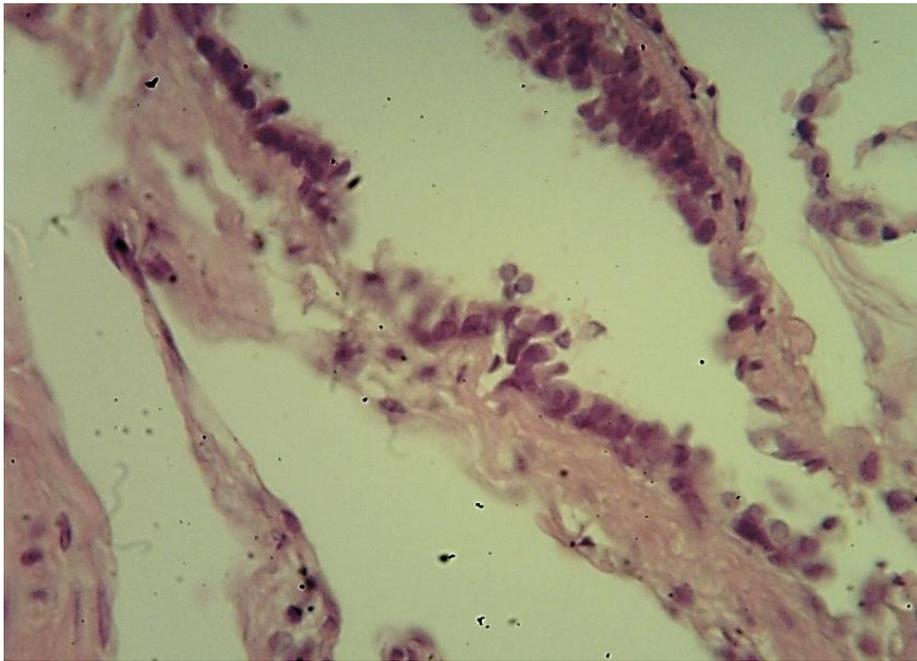


Рисунок 88. Истончение стенки бронхиолы. Метаплазия эпителия. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 400$.

В стенках некоторых бронхов соединительная ткань образует полипообразные разрастания, суживающие или обтурирующие их просветы (рисунок 89).

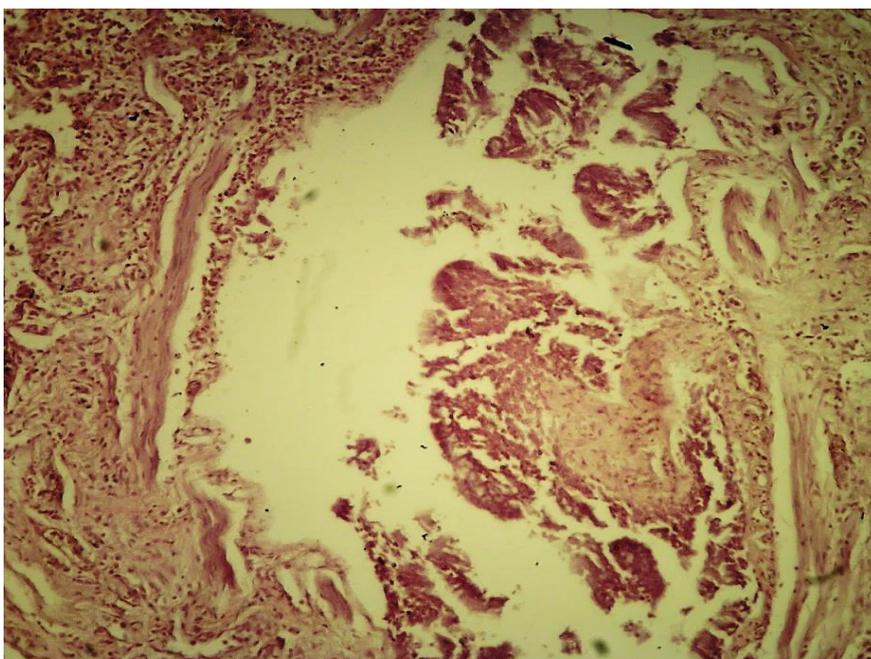


Рисунок 89. Формирование полипа в стенке бронхиолы. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 150$.

Вокруг бронхов альвеолы резко расширены. В просветах бронхов обнаруживается слущенный эпителий и экссудат, эритроциты.

В бронхиолах мышечный слой гипертрофирован, стенки сглажены, воспалительная инфильтрация стенки представлена нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами. Встречаются терминальные бронхиолы с резко выраженным отеком стенки, расслоением соединительнотканых волокон и отслойкой эпителиального пласта вместе с базальной мембраной (рисунок 90).

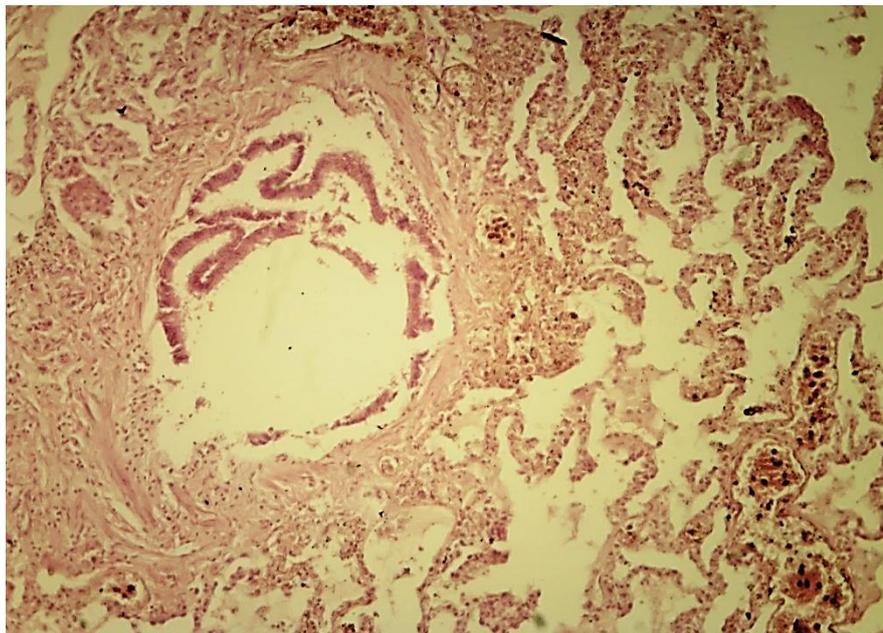


Рисунок 90. Инфильтрация стенки бронхиолы. Фиброз перибронхиальный. Слущивание эпителия. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

В некоторых бронхиолах происходит гнойное расплавление стенки, нарушение ее целостности, обнаруживается экссудат (рисунок 91),

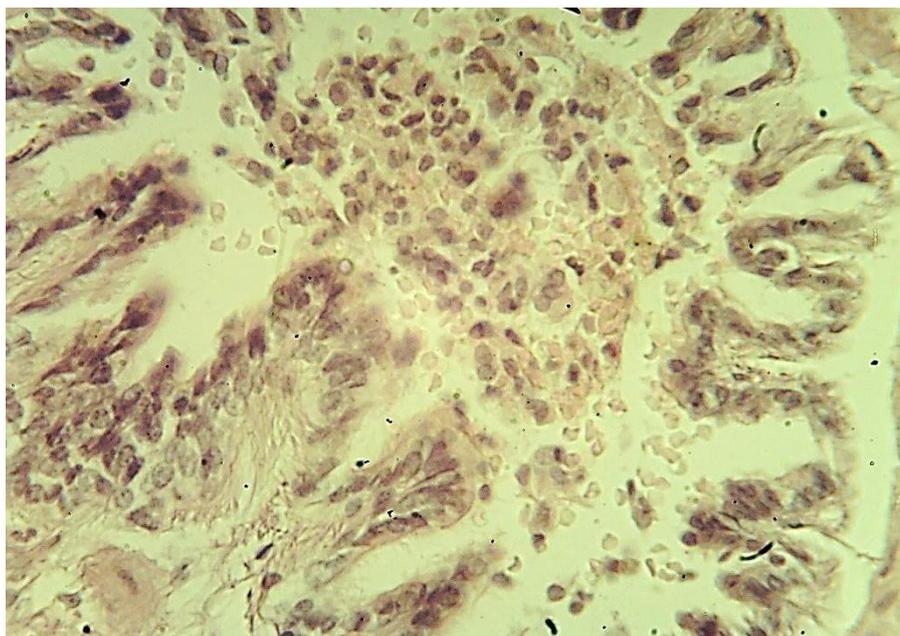


Рисунок 91. Спазм бронхиолы. Просвет заполнен экссудатом. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. × 400.

перибронхиальные кровоизлияния, скопления нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, в очагах кровоизлияния накапливаются сидерофаги. Вокруг очагов разрушения стенки бронхиолы развивается грануляционная ткань, фиброз.

Многие респираторные бронхиолы 1 и 2 порядка, альвеолярные ходы и альвеолы резко расширены, межальвеолярные перегородки истончены или разрушены. Развивается резко выраженная панацинарная эмфизема. Формируются воздушные полости, стенки которых представлены бронхиолярным и альвеолярным эпителием (рисунок 92).

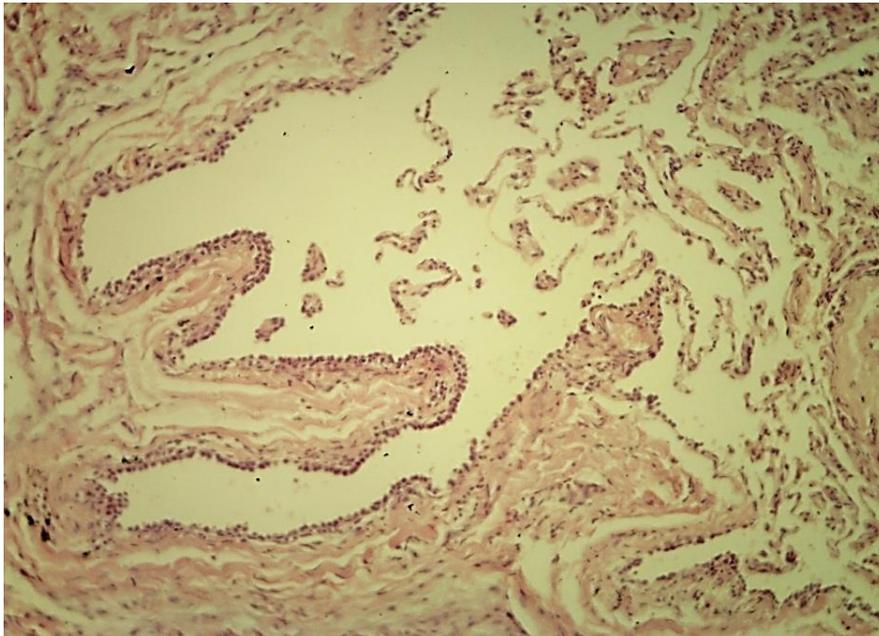


Рисунок 92. Выраженный фиброз и напоминающие полипы образования в стенке крупной воздушной полости. Буллезная эмфизема. Операционный материал. Г+Э. $\times 100$.

Таким образом, в операционном материале при спонтанном пневмотораксе 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 имеющих 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.

4.2. 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 $1,136 \pm 0,033$.



Рисунок 93. Микроскопическая картина легкого пациента со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы. Превалирование коллагена III типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

При анализе микропрепаратов кожи основной группы среднее соотношение коллагена I и III типов составило $1,073 \pm 0,019$. Анализ показателей соотношения содержания типов коллагена легкого и кожи у пациентов основной группы выявил высокую прямую корреляционную связь ($R=0,742$; $p<0,05$).

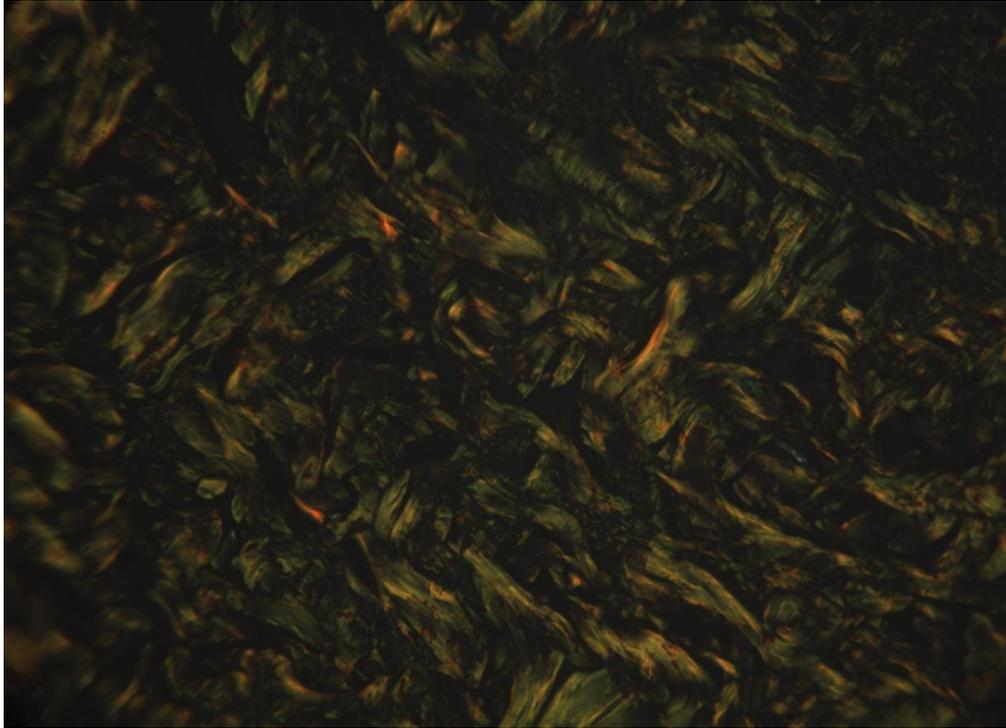


Рисунок 94. Микроскопическая картина кожи пациента со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы. Поляризационная микроскопия. Превалирование коллагена III типа. Окраска Sirius Red. $\times 400$.

Изучение гистологических препаратов легких в контрольной группе показало, что среднее соотношение I и III типов коллагена составляет $1,392 \pm 0,067$.

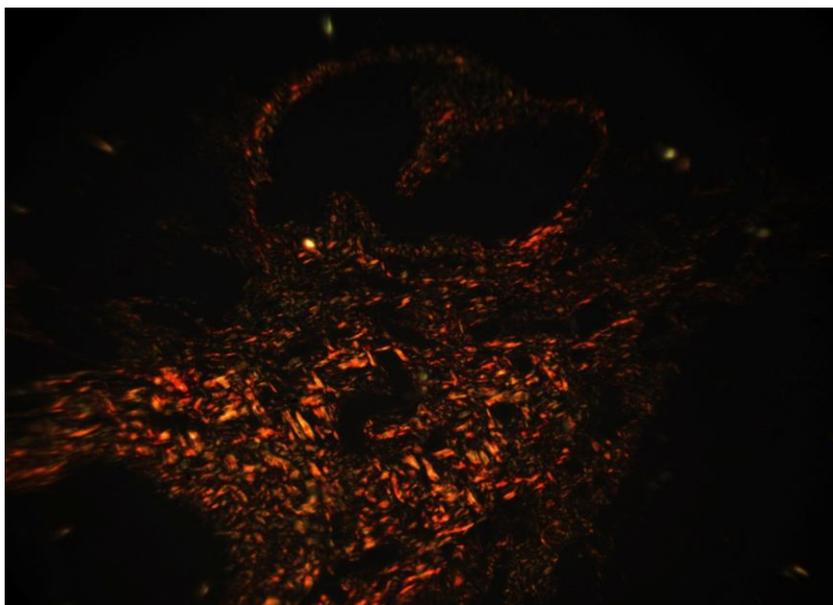


Рисунок 95. Микроскопическая картина легкого (контрольная группа). Превалирование коллагена I типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 100$.

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 ($R=0,702$; $p<0,05$).

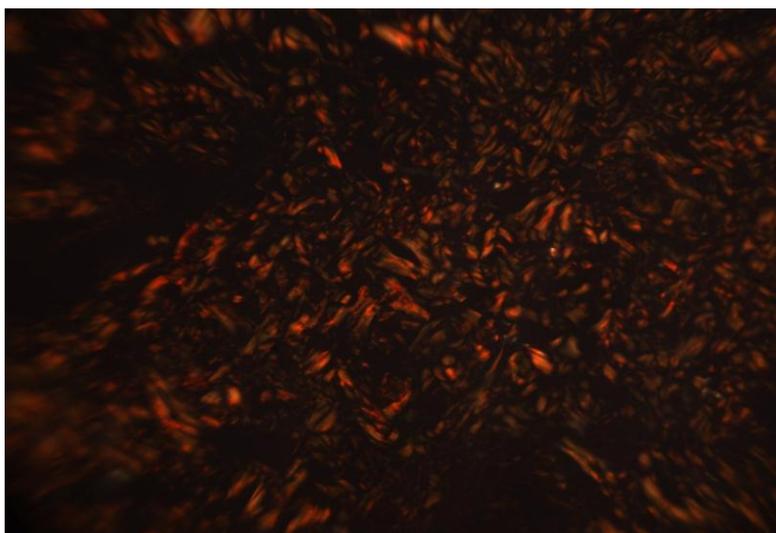


Рисунок 96. Микроскопическая картина кожи пациента контрольной группы. Превалирование коллагена I типа. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. $\times 250$.

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 97).

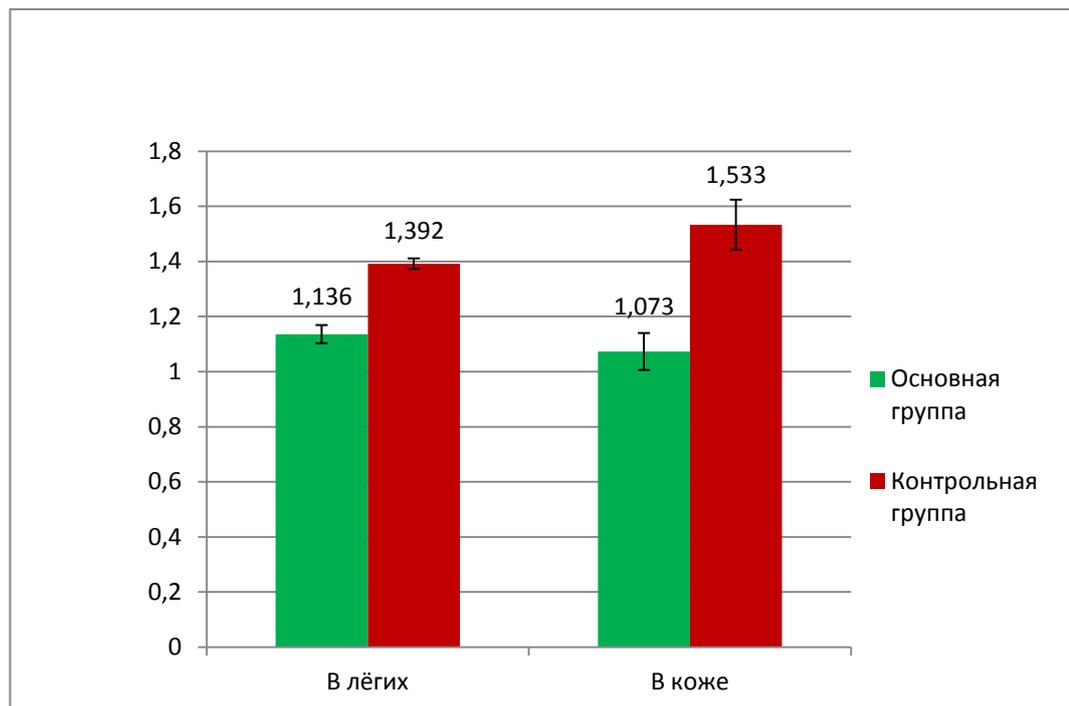


Рисунок 97. Соотношение коллагена I и III типов в легких и коже в основной и контрольной группах.

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.

4.3. 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 99) 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 98).

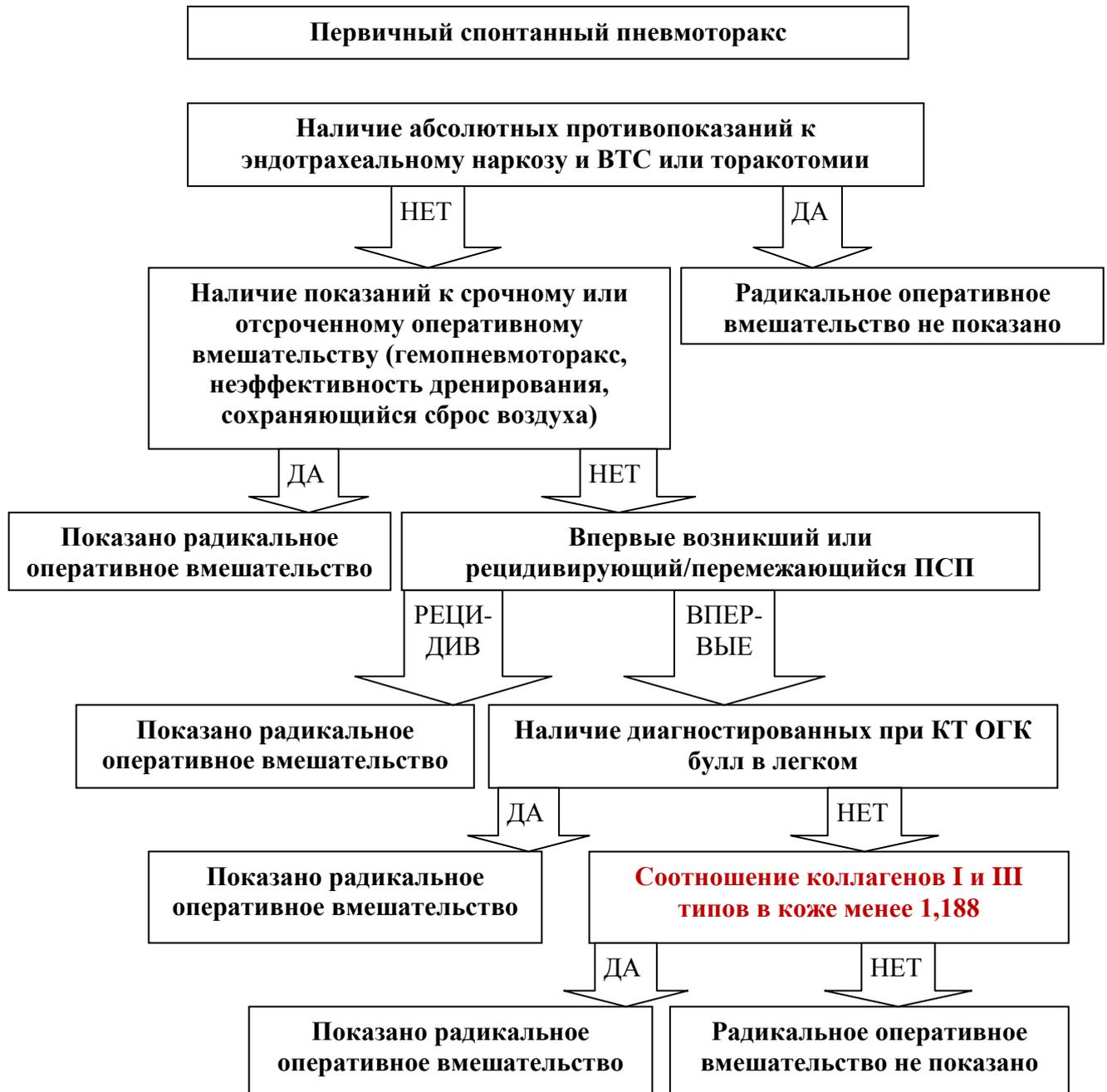


Рисунок 98. Алгоритм определения хирургической тактики у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом.

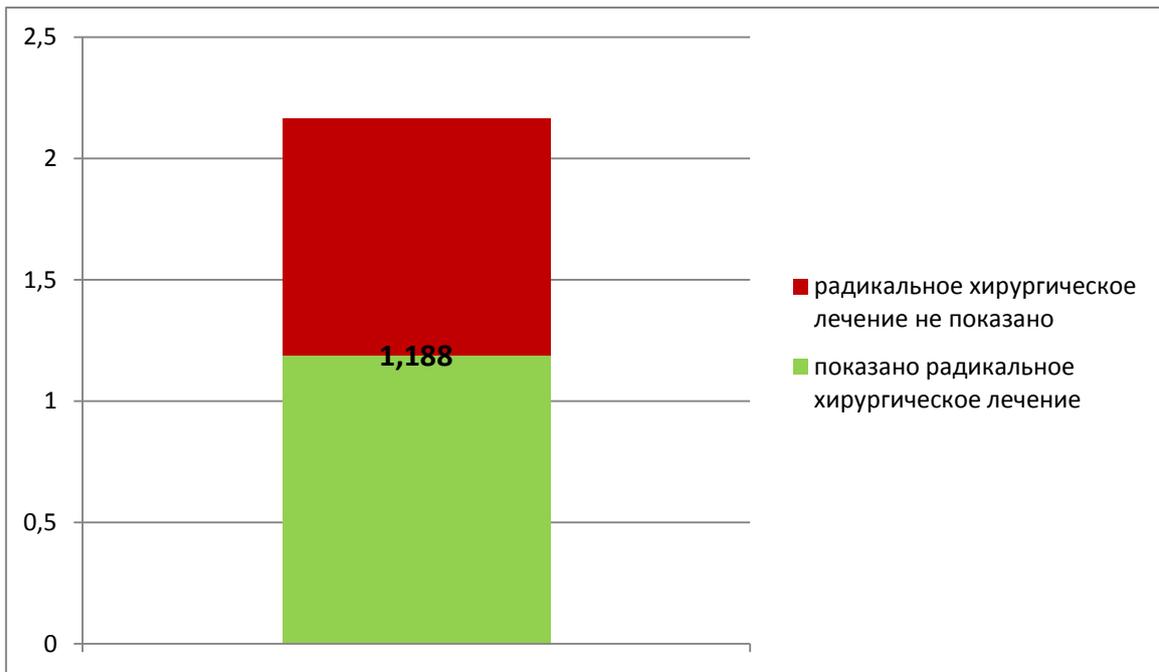


Рисунок 99. Диапазон соотношения коллагена I и III типа, при котором показано радикальное оперативное вмешательство.

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

Таким образом, гистологическое исследование резецированных участков лёгких пациентов, оперированных по поводу первичного спонтанного пневмоторакса, выявило тяжелые изменения структурных элементов ткани легких. Процесс формирования патологических полостей прогрессирует: в их стенках наблюдаются очаги фибриноидного некроза и расслоения волокнистых структур, скопления гемосидерина, инфильтраты.

Поляризационная микроскопия позволила установить, что соотношение I и III типов коллагена в легких больных контрольной группы, составившее $1,392 \pm 0,067$, достоверно выше значений у пациентов со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной эмфиземы ($1,136 \pm 0,033$) ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция была выявлена ($p < 0,01$) при изучении соотношения коллагена I и III типов в коже пациентов контрольной ($1,533 \pm 0,091$) и основной групп ($1,073 \pm 0,019$). Указанные изменения

достоверно и наглядно демонстрируют отрицательный эффект развития спонтанного пневмоторакса и буллезной эмфиземы легких на качественные характеристики соединительной ткани данного органа.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что снижение содержания коллагена I типа в легочной ткани является одной из основных причин развития и прогрессирования буллезной эмфиземы, приводящей к возникновению спонтанного пневмоторакса. 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.

Таким образом, проведенные нами экспериментальные и клинические исследования позволили разработать алгоритм лечения больных с первым эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса. Пациентам с первым эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса при обнаружении, с использованием поляризационной микроскопии, критического уровня дисплазии соединительной ткани (значение соотношения коллагена I и III типов менее 1,188 в коже) и при отсутствии противопоказаний, необходимо рекомендовать выполнение планового радикального хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенная социальная значимость спонтанного пневмоторакса обусловлена тем, что в последние годы растет число пациентов с буллезной эмфиземой легких и, соответственно, со спонтанным пневмотораксом [83], а также тем, что в структуре пациентов преобладают лица трудоспособного возраста [21, 25, 42, 54, 101, 109]. Кроме того, до настоящего времени сохраняются определенные трудности в адекватном выборе диагностической и лечебной тактики при этом заболевании [6, 9, 56, 79, 81, 92, 97, 104, 111]. 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 [1, 65, 88, 141]; частота же встречаемости спонтанного пневмоторакса от общего числа пациентов торакального профиля составляет от 4 до 12,5 % [8, 9, 59], а среди неотложных состояний торакального профиля доля спонтанного пневмоторакса достигает 54 % [83, 98].

Первичный спонтанный пневмоторакс, возникающий у пациентов без клинически явной патологии легких, в 76-100% связан с наличием субплевральных булл, обнаруживаемых лишь при выполнении КТ легких или торакоскопии [1, 13, 30, 42, 86, 101, 130]. 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 [1, 30, 39, 64, 72, 86, 115, 116, 146].

Частота рецидивов после первого эпизода спонтанного пневмоторакса без радикального оперативного вмешательства составляет 10-57%, после второго – 48-62%, после третьего – близка к 100% [8, 9, 14, 16, 53, 59, 72, 73, 77, 97, 98, 105, 111, 143].

Морфологическим субстратом первичного спонтанного пневмоторакса является буллезная эмфизема легких – особая форма эмфиземы легких, характеризующаяся деструкцией альвеолярных стенок с формированием полостей более 1 см в диаметре [39, 46, 65, 86].

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) [1, 13, 17, 26].

Согласно данным литературы, имеется причинно-следственная связь между генетически детерминированными нарушениями структуры волокон соединительной ткани и появлением патологических субплевральных воздушных полостей (блебов и булл), что подтверждается широко изученным фактом вторичного спонтанного пневмоторакса при синдромах Марфана, Элерса – Данло и некоторых других моногенных синдромах [17, 26, 28, 39, 66, 86, 110].

Подходы к выбору хирургической тактики при первичном спонтанном пневмотораксе существенно варьируют в медицинской литературе. Разные авторы выставляют различные показания к проведению радикального хирургического вмешательства, также дискуссионным в литературе остается вопрос определения сроков такого вмешательства [4, 9, 10, 12, 16, 59, 68, 82, 141].

Одним из основных показаний к плановому оперативному вмешательству даже при первом эпизоде пневмоторакса является выявление булл или блебов [52, 109]. Однако в некоторых случаях даже компьютерная томография органов грудной клетки не позволяет визуализировать в легком эти патологические воздушные полости, если их диаметр составляет менее 10 мм [22, 38, 82].

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, в качестве объективного критерия оценки выраженности дисплазии соединительной ткани у этих пациентов, а при выявлении закономерностей – определение более четких показаний к радикальному оперативному вмешательству при спонтанном пневмотораксе на фоне буллезной эмфиземы легких.

Сложившийся в торакальной хирургии подход к лечению первичного спонтанного пневмоторакса с применением лишь хирургических методов позволяет добиться купирования пневмоторакса и устранения проявлений буллезной эмфиземы, однако не препятствует дальнейшему развитию патологических изменений в прооперированном легком в течение последующей жизни пациента. Поэтому даже при условии выполнения адекватного оперативного вмешательства, включающего как этап устранения изменений в легком (коагуляция блебов, резекция булл), так и осуществление облитерации плевральной полости (плеврэктомия, плевродез), сохраняется риск повторного развития буллезных изменений и, следовательно, рецидива пневмоторакса [9, 10, 76].

В литературе описаны методики реабилитации пациентов, перенесших спонтанный пневмоторакс на фоне буллезной эмфиземы, путем назначения комплексной консервативной терапии. Проспективные сравнительные исследования показывают, что назначение стимуляторов коллагенообразования приводит к предотвращению прогрессирования распространенности и размеров буллезных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (в то время как у пациентов без лечения эти изменения прогрессируют). Кроме того, установлено, что при назначении стимуляторов коллагенообразования достоверно снижается частота рецидивов спонтанного пневмоторакса и возникновения пневмоторакса с контрлатеральной стороны [26, 39].

В современных рекомендациях по лечению синдрома дисплазии соединительной ткани солкосерил включен в медикаментозную терапию в

качестве стимулятора коллагенообразования [20, 32, 51, 75, 96]. Актуальной представляется задача по оценке эффективности стимуляции неоколлагеногенеза препаратом солкосерил при буллезной эмфиземе легких в эксперименте.

Научное исследование состояло из двух частей. Экспериментальное исследование выполнено на 110 особях сингенных белых лабораторных крыс-самцов линии «Вистар» со средним весом 240-250 г. Животные были разделены на следующие группы: контрольную, модель буллезной эмфиземы, модель бронхиальной астмы, модель буллезной эмфиземы с терапией солкосерилом, модель бронхиальной астмы с терапией солкосерилом. Задачами экспериментальной части исследования было изучение относительного содержания коллагена I типа и коллагена III типа в соединительной ткани в легких и сравнительный анализ клеточного состава перибронхиальных областей животных всех групп.

В клиническое исследование было включено 32 пациента, находившихся на обследовании и хирургическом 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). В качестве контрольной группы использовался аутопсийный материал от 30 трупов без явной патологии легких и признаков ДСТ – краевые участки легкого и фрагменты кожи с грудной клетки. Задачей клинической части исследования было изучение относительного содержания коллагена I типа и коллагена III типа в соединительной ткани в легких и коже у пациентов обеих групп.

В экспериментальной части при моделировании в эксперименте буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы в легких лабораторных животных было выявлено развитие панацинарной эмфиземы, фиброза, периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации, истончению плевры, а при бронхиальной астме – еще и признаки выраженной аллергической реакции. На фоне стимуляции неоколлагеногенеза выраженность патологических изменений (как

деструктивно-дегенеративных, так и воспалительных) существенно снижается. Показатель соотношения 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 ($1,172 \pm 0,001$) ($p < 0,05$), что говорит об уменьшении относительно содержания зрелого коллагена I типа при моделировании этих заболеваний. В свою очередь, показатель соотношения коллагена I и III типов в легких крыс при применении препарата солкосерил у животных со сформированными моделями как бронхиальной астмы ($1,295 \pm 0,006$), так и буллезной эмфиземы ($1,296 \pm 0,010$) достоверно выше, чем у крыс со сформированными моделями этих заболеваний без терапии ($1,044 \pm 0,006$) и ($1,046 \pm 0,019$) соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении относительно содержания коллагена I типа, а следовательно, эффективности стимуляции неоколлагеногенеза препаратом солкосерил.

При моделировании в эксперименте буллезной эмфиземы и бронхиальной астмы в легких лабораторных животных при цитоморфометрии наблюдается изменение клеточного состава перибронхиальных областей с увеличением относительного содержания воспалительных клеточных элементов, а опосредованный противовоспалительный эффект препарата солкосерил, обусловленный его влиянием на ход воспалительного процесса, проявляется изменением клеточного состава с уменьшением относительного содержания воспалительных клеточных элементов.

В клинической части при микроскопическом исследовании в операционном материале при спонтанном пневмотораксе 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.

При изучении соотношения коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, этот показатель оказался 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 ($p < 0,01$). Выявлена высокая прямая корреляционная связь 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, что позволяет судить о системной патологии соединительной ткани уже лишь по ее изменениям в коже пациентов.

Полученные в результате исследования данные позволяют утверждать, что при выявлении признаков дисплазии соединительной ткани по результатам поляризационной микроскопии биоптата кожи, полученного во время дренировании плевральной полости, у пациентов уже с первым эпизодом первичного спонтанного пневмоторакса целесообразно выполнение

планового радикального оперативного вмешательства. Стимуляция неоколлагеногенеза препаратом солкосерил является эффективной и позволяет предотвратить прогрессирование буллезной эмфиземы, а следовательно, уменьшить вероятность рецидива первичного спонтанного пневмоторакса.

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 дренирования 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 неокollaгеногенеза 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о необходимости применения препарата солкосерил в качестве коллагеностимулирующего и противовоспалительного средства. Последующий поиск лекарственных средств, обладающих более выраженными коллагеностимулирующими свойствами, крайне важен. Применение таких веществ в значительной степени позволит уменьшить количество рецидивов как после обычного дренирования плевральной полости, так и после радикального оперативного вмешательства, а также возникновения пневмоторакса с контрлатеральной стороны, как следствие добиться улучшения качества проводимого лечения.

Дооперационное изучение структуры соединительной ткани с использованием поляризационной микроскопии позволяет выявлять основные параметры соединительной ткани и заподозрить ДСТ, на основании чего определяются показания для выполнения радикального оперативного вмешательства уже при первом эпизоде первичного спонтанного пневмоторакса. Широкое внедрение данной диагностической методики позволит своевременно и

аргументированно выявлять больных с ДСТ и выполнять им оперативное вмешательство, не дожидаясь рецидива пневмоторакса.

Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Пневмоторакс // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 10. – С. 874–882.
2. Аверьянов, А. В. Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // *Пульмонология*. – 2007. – № 3. – С. 103–109.
3. Аверьянов, А. В. Эмфизема легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2006. – № 4. – С. 2-7.
4. Акопов, А. Л. Видеоторакоскопическая костальная плеврэктомиа при первичном и вторичном спонтанном пневмотораксе / А. Л. Акопов, А. С. Агишев // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2012. – № 11. – С. 15–18.
5. Актовегин: биологический препарат с полувековой историей / F. Buchmauer [и др.] // *Фарматека*. – 2012. – № 6. – С. 20–27.
6. Анализ ошибок, опасностей и осложнений в лечении спонтанного пневмоторакса / Е. А. Корымасов [и др.] // *Тольяттинский медицинский консилиум*. – 2013. – № 3–4. – С. 44–51.
7. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ / А. В. Аверьянов [и др.] // *Пульмонология*. – 2008. – № 3. – С. 35–41.
8. Афендулов, С. А. Современные способы лечения спонтанного пневмоторакса / С. А. Афендулов, С. А. Мощин // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 58–61.
9. Афендулов, С. А. Хирургическая тактика лечения больных со спонтанным пневмотораксом / С. А. Афендулов, С. А. Мощин // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 101–107.
10. Афендулов, С. А. Хирургическая тактика при спонтанном пневмотораксе (с комментарием редколлегии) / С. А. Афендулов, С. А. Мощин, М. В. Ковалев // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2010. – № 6. – С. 31–35.

11. Бабичев, С. И. Диагностика и лечение спонтанного неспецифического пневмоторакса / С. И. Бабичев, Л. Н. Плаксин, В. Г. Грюнин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 1989. – № 3. – С. 3–4.
12. Бабичев, С. И. Спонтанный пневмоторакс / С. И. Бабичев, Л. Н. Плаксин, В. Г. Грюнин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 1991. – № 3. – С. 45–52.
13. Беляева, И. В. Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани / И. В. Беляева, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Медицинский альянс. – 2014. – № 1. – С. 43–53.
14. Бродская, О. Н. Спонтанный пневмоторакс // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 4. – С. 53–55.
15. В пользу активной тактики при первом эпизоде спонтанного пневмоторакса / Г. А. Гринцов [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 30–34.
16. Вачев, А. Н. Морфологические изменения в париетальной плевре и легком у пациентов со спонтанным пневмотораксом / А. Н. Вачев, А. С. Олефиоров, П. А. Сухачев // Морфологические ведомости. – 2012. – № 4. – С. 69–72.
17. Вершинина, М. В. Патология органов дыхания при дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 1 (79). – С. 15–21.
18. Видеоторакоскопические вмешательства при лечении спонтанного пневмоторакса / М. А. Ежеменский [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 336–338.
19. Влияние срока выполнения оперативных вмешательств по профилактике рецидивов первичного спонтанного пневмоторакса на течение раннего послеоперационного периода и отдаленные результаты / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Вестник Национального

- медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 36–41.
20. Волчкова, Н. С. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных / Н. С. Волчкова, С. Ф. Субханкулова, А. Ф. Субханкулова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 8–16.
21. Выбор лечебной тактики и возможности прогнозирования рецидивов у больных с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса / П. К. Яблонский [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2010. – № 1. – С. 118-129.
22. Выбор метода плевродеза при лечении спонтанного пневмоторакса / В. И. Десятерик [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 260–262.
23. Высоцкий, А. Г. Буллезная эмфизема легких / А. Г. Высоцкий. – Донецк : Східний видавничий дім, 2007. – 277 с.
24. Высоцкий, А. Г. Буллезная эмфизема легких: этиология, патогенез, классификация // Новости медицины и фармации. Аллергология, пульмонология и иммунология. – 2008. – № 256. – С. 43–47.
25. Высоцкий, А. Г. Клинико-anamnestическая характеристика больных с буллезной эмфиземой легких и спонтанным пневмотораксом // Хирургия Украины. – 2006. – № 2. – С. 37–41.
26. 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. 110–112.
27. Гуморальные факторы защиты в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов со спонтанным пневмотораксом / А. А. Татур [и др.] // Военная медицина. – 2012. – № 2 (23). – С. 79–82.

28. 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.
29. Диагностическая и лечебная тактика у больных с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса / П. К. Яблонский [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 5. – С. 11–14.
30. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс? / М. В. Вершинина [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 9. – С. 14.
31. Дисплазия соединительной ткани как предиктор возникновения рецидива первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста / С. Е. Говорова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6 (72) . – С. 67–70.
32. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22–25.
33. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г. И. Нечаева [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116–119.
34. Изменение тактики лечения нетравматического пневмоторакса на основе применения малоинвазивных операций и термических инструментов / А. М. Шулутко [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 2. – С. 9–16.
35. Изюмов, М. С. Сравнительная морфологическая оценка эффективности плевродеза растворами перекиси водорода и тальком / М. С. Изюмов, В. В. Булынин, А. М. Бобровских // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 2 (35) . – С. 123–129.
36. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 46–51.

37. Конюшевская, А. А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А. А. Конюшевская, М. А. Франчук // Здоровье ребенка. – 2012. – № 7 (42). – С. 147–154.
38. Корреляция рецидива пневмоторакса с наличием булл в легком / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 42–46.
39. 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.
40. Максимова, С. М. Буллезная эмфизема легких, осложненная спонтанным пневмотораксом. Случай из практики / С. М. Максимова, И. Г. Самойленко, Э. В. Бухтияров // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7 (50). – С. 162–164.
41. Михеев, А. В. Аспекты хирургического лечения пациентов с спонтанным пневмотораксом / А. В. Михеев, М. А. Баскевич // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2013. – № 4. – С. 44–51.
42. Михеев, А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: ее роль в генезе первичного спонтанного пневмоторакса // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–4. – С. 793–797.
43. Михеев, А. В. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии буллезной эмфиземы легких, осложненной первичным спонтанным пневмотораксом / А. В. Михеев, С. Н. Трушин // Земский врач. – 2015. – № 3 (27). – С. 23–25.
44. Михеев, А. В. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом // Евразийский союз ученых. – 2014. – № 5-5 (5). – С. 83–84.
45. Михеев, А. В. Фенотипические маркеры дисплазии соединительной ткани при первичном спонтанном пневмотораксе / А. В. Михеев,

- С. Н. Трушин, М. А. Баскевич // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2013. – № 4. – С. 113–116.
46. Михеев, А. В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы) // Земский врач. – 2015. – № 4 (28). – С. 14–19.
47. Мова, В. С. Тактика видеоторакоскопического лечения спонтанного пневмоторакса // Эндоскопическая хирургия. – 1997. – № 14. – С. 78–79.
48. Молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза легких и спонтанного пневмоторакса / М. Г. Пустоветова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, № 5. – С. 17–21.
49. Морфологическая оценка наиболее часто используемых методов плевродеза / А. А. Глотов [и др.] // Известия Челябинского научного центра УрО РАН. – 2005. – № 4. – С. 188–192.
50. Муромский, Ю. А. Патогенез и непосредственные исходы хирургического лечения спонтанного неспецифического пневмоторакса / Ю. А. Муромский, Э. С. Бинецкий, А. А. Харьков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1993. – № 4. – С. 34–38.
51. Наследственные нарушения соединительной ткани: Российские рекомендации / Э. В. Земцовский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6, прил. 5. – С. 2–24.
52. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса / К. Г. Жестков [и др.]. – М., 2005. – 22 с.
53. Неретин, А. В. Лучевое обследование и прогноз у больных спонтанным пневмотораксом // Вестник РГМУ. – 2007. – № 2. – С. 119.
54. Неретин, А. В. Совершенствование тактики лечения пациентов со спонтанным пневмотораксом / А. В. Неретин, И. Я. Мотус // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (107). – С. 80–84.
55. Неусыпин, В. В. Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса / В. В. Неусыпин, М. М. Зеленин, Г. К. Козлов // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 50–53.

56. Нечаев, В. И. Современный взгляд на проблему спонтанного пневмоторакса / В. И. Нечаев, А. В. Хованов, В. В. Крылов // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 9. – С. 59–65.
57. О спонтанном пневмотораксе / О. О. Ясногородский [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 30. – С. 2122–2123.
58. Олефирова, А. С. Хирургическое лечение больных с первым эпизодом неспецифического спонтанного пневмоторакса // Аспирантский вестник Поволжья. – 2013. – № 1-2. – С. 124–126.
59. Оптимизация хирургической тактики при лечении больных со спонтанным пневмотораксом / А. Н. Вачев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 6. – С. 26–28.
60. Особенности лечебной тактики при спонтанном пневмотораксе у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А. А. Пичуров [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 6. – С. 17–21.
61. Особенности патогенеза фиброзирования при буллезной болезни легких / М. Г. Пустоветова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – С. 36.
62. Особенности спонтанного пневмоторакса у женщин / П. К. Яблонский [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 6. – С. 89–95.
63. Павлов, Ю. В. Редкое осложнение первичного спонтанного пневмоторакса / Ю. В. Павлов, Н. Н. Крылов, А. Ю. Павлов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 10. – С. 85–86.
64. 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. 41–44.
65. Пахомов, Г. Л. К вопросу о тактике хирургического лечения неспецифического спонтанного пневмоторакса / Г. Л. Пахомов,

- Ш. Н. Худайбергенов, Р. Я. Хаялиев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 103–111.
66. Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: клиничко-морфологические параллели / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 340–349.
67. Первичный спонтанный пневмоторакс как проявление дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / Л. Т. Пименов [и др.] // CardioСоматика. – 2014. – № 2. – С. 43–46.
68. Пландовский, А. В. Выбор рациональной хирургической тактики у пациентов со спонтанным пневмотораксом // Военная медицина. – 2012. – № 1 (22). – С. 90–94.
69. Потапенков, М. А. Хирургическое лечение осложненной буллезной эмфиземы легких / М. А. Потапенков, П. П. Шипулин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1993. – № 4. – С. 39–42.
70. Применение клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных со спонтанным пневмотораксом на фоне буллезной болезни легких / Е. А. Цеймах [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 4. – С. 33.
71. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса / Е. А. Цеймах [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 118–122.
72. Прогнозирование результатов эстетических вмешательств по механизмам старения кожи и соотношению коллагена I/III типов / Г. О. Смирнова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 190–194.
73. Пути реализации улучшения качества оказания помощи пациентам с первичным спонтанным пневмотораксом / С. А. Соколов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 19–21.
74. Результаты диагностики и хирургического лечения больных с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса / А. А. Полянцев [и др.] //

- Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (54). – С. 3–8.
75. Рекомендации ВНОК по лечению наследственных нарушений (дисплазий) структуры и функции соединительной ткани (2008) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2009. – Т. 59, № 7. – С. 72–96.
76. Рецидив буллезной эмфиземы легких, осложненной спонтанным пневмотораксом, после радикальной буллэктомии / В. И. Темирбулатов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 1 (34). – С. 32–35.
77. Рецидивирующий и перемежающийся первичный спонтанный пневмоторакс у пациентов с дисплазией соединительной ткани / М. В. Вершинина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 5. – С. 15–19.
78. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс в практике акванавтов военно-морского флота / Чумаков А. В. [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 3 (51). – С. 49–53.
79. Современные особенности видеоторакоскопического лечения спонтанного пневмоторакса как осложнения буллезной эмфиземы легкого: систематизированный обзор литературы / В. А. Токтохоев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 4 (110). – С. 162–167.
80. Современные подходы к лечению спонтанного пневмоторакса и спонтанной эмфиземы средостения / А. Н. Погодина [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 1. – С. 45–51.
81. Современные подходы к хирургическому лечению спонтанного пневмоторакса / А. А. Полянцев [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (50). – С. 51–54.

82. Соколов, С. А. Оригинальный способ тотальной плеврэктомии в радикальном оперативном пособии при первичном спонтанном пневмотораксе / С. А. Соколов, М. С. Коржук, В. М. Гершевич // Омский научный вестник. – 2014. – № 1 (128). – С. 60–62.
83. Спонтанный пневмоторакс – анализ 1489 случаев / А. А. Пичуров [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 5. – С. 82–88.
84. Спонтанный пневмоторакс / П. К. Яблонский [и др.]. – СПб. : Санкт-Петербургский государственный университет, 2013. – 42 с.
85. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 34–39.
86. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов / М. В. Вершинина [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 43–47.
87. Спонтанный пневмоторакс при хронической обструктивной болезни легких – осложнение или сопутствующая патология? / А. А. Пичуров [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2012. – № 1. – С. 66–74.
88. Суздальцев, А. М. Хирургическая тактика лечения спонтанного пневмоторакса у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3-2. – С. 85–88.
89. Сушко, А. А. Миниинвазивная хирургия пневмоторакса / А. А. Сушко, М. А. Можейко, В. З. Гаврусик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3(47). – С. 21–23.
90. Тарабрин, Д. А. Протезирование передней брюшной стенки эндопротезами нового поколения (экспериментально-клиническое

- исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Д. В. Тарабрин ;
Курский гос. мед. ун-т. – Курск, 2015. – 138 с. : ил.
91. Татур, А. А. Неспецифический спонтанный пневмоторакс. Сообщение 1: этиология, патогенез, диагностика / А. А. Татур, А. В. Пландовский // Медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 19–21.
92. Татур, А. А. Неспецифический спонтанный пневмоторакс. Сообщение 2: хирургическая тактика и лечение / А. А. Татур, А. В. Пландовский // Медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 21–23.
93. Татур, А. А. Современные технологии лечения пациентов со спонтанным пневмотораксом / А. А. Татур, А. В. Пландовский, В. И. Кардис // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 12–15.
94. Торакоскопические вмешательства при спонтанном пневмотораксе / М. А. Тахтамыш [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 26.
95. Торакоскопия в лечении буллезной болезни легких, осложненной пневмотораксом / Л. Н. Бисенков [и др.] // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 29–33.
96. Трисветова, Е. Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 2 (14). – С. 80–92.
97. Филатова, А. С. Патоморфология легочно-плевральных поражений при спонтанном пневмотораксе (по данным резекций) / А. С. Филатова, Л. М. Гринберг // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 85–89.
98. Филатова, А. С. Спонтанный пневмоторакс – этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы) / А. С. Филатова, Л. М. Гринберг // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 13 (58). – С. 82–89.
99. Фунлоэр, И. С. Буллезная болезнь, осложненная спонтанным пневмотораксом, в условиях Кыргызстана / И. С. Фунлоэр,

- Б. К. Жынжыров // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 180–184.
100. Фунлоэр, И. С. Новый метод хирургического лечения буллезной болезни легких, осложненной спонтанным пневмотораксом / И. С. Фунлоэр, Б. К. Жынжыров // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 7. – С. 166-169.
101. Фунлоэр, И. С. Спонтанный пневмоторакс как следствие буллезной болезни / И. С. Фунлоэр, Б. К. Жынжыров, Т. К. Юсупов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 157–161.
102. Фунлоэр, И. С. Спонтанный пневмоторакс: причина его возникновения и лечение / И. С. Фунлоэр, Б. К. Жынжыров, М. А. Ашимов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 79–83.
103. Фунлоэр, И. С. Торакоскопический метод лечения больных буллезной болезнью легких, осложненной спонтанным пневмотораксом / И. С. Фунлоэр, Б. К. Жынжыров // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 7. – С. 170–173.
104. Хирургическая тактика лечения спонтанного пневмоторакса у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. М. Суздальцев [и др.] // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 (104). – С. 48–51.
105. Хирургическая тактика при эмфиземе легких, осложненной спонтанным пневмотораксом / Е. В. Медоваров [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – № 30. – С. 21–24.
106. Целуйко, С. С. Иммуноцитохимическая характеристика типов коллагена соединительной ткани биоптатов бронхов больных с

- дисплазией органов дыхания / С. С. Целуйко, Н. П. Красавина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 38. – С. 36–42.
107. Чарышкин, А. Л. Алгоритм лечения спонтанного пневмоторакса / А. Л. Чарышкин, Д. А. Мелкий, Л. В. Глущенко // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 15–18.
108. Частота встречаемости основных патоморфологических изменений легких и плевры при спонтанном пневмотораксе / Л. Д. Волкова [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 16–21.
109. Чикинев, Ю. В. Анализ осложнений торакоскопических оперативных методов лечения буллезной формы эмфиземы легких / Ю. В. Чикинев, Е. А. Дробязгин, А. Ю. Литвинцев // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 65–68.
110. Шахназарова, М. Д. Моногенные болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса – Данло) и бронхолегочная патология / М. Д. Шахназарова, Н. Н. Розина, А. Н. Семякина // Земский врач. – 2010. – № 3. – С. 17–21.
111. Шевченко, Ю. Л. Тактика хирургического лечения и профилактики рецидива спонтанного пневмоторакса / Ю. Л. Шевченко, А. А. Мальцев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 116–119.
112. Шнитко, С. Н. Эволюция хирургического лечения неспецифического спонтанного пневмоторакса / С. Н. Шнитко, В. А. Пландовский // Новости хирургии. – 1996. – № 1. – С. 17–24.
113. Яблонский, П. К. Выбор лечебной тактики и возможности прогнозирования рецидивов у больных с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса / П. К. Яблонский, М. А. Атюков, В. Г. Пищик // Медицина XXI века. – 2005. – № 1. – С. 38–45.
114. A 4-bp Deletion in the Birt-Hogg-Dube' Gene (FLCN) Causes Dominantly Inherited Spontaneous Pneumothorax / J. N. Painter [et al.] //

- American journal of human genetics. – 2005. – Vol. 76, Iss. 3. – P. 522–527.
115. Apex-to-Cupola Distance Following VATS Predicts Recurrence in Patients With Primary Spontaneous Pneumothorax / J. M. Chang [et al.] // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, Iss. 37. – P. e1509.
116. Baumann, M. H. Management of spontaneous pneumothorax // *Clinics in chest medicine*. – 2006. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 369–381.
117. Belchis, D. A. Multi-institutional retrospective cohort study of spontaneous pneumothorax / Belchis D. A., Shekitka K., Gocke C. D. // *Pathology, research and practice*. – 2013. – Vol. 209, Iss. 8. – P. 486–489.
118. Bintcliffe, O. Spontaneous pneumothorax / O. Bintcliffe, N. Maskell // *British medical journal*. – 2016. – Vol. 348. – P. g2928.
119. Chen, J. S. Intrapleural minocycline pleurodesis for the treatment of primary spontaneous pneumothorax / J. S. Chen, W. K. Chan, P. C. Yang // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2014. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 371–376.
120. Chest wall deformity found in patients with primary spontaneous pneumothorax / K. Saita [et al.] // *Asian cardiovascular & thoracic annals*. – 2013. – Vol. 21, Iss. 5. – P. 582–587.
121. Clinical Profile of Spontaneous Pneumothorax in Adults: A Retrospective Study / Y. Gayatri Devi [et al.] // *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. – 2015. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 219–223.
122. Daniel, R. Spontaneous pneumothorax and alpha1-antitrypsin deficiency / R. Daniel, L. Teba // *Respiratory care*. – 2000. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 327–329.
123. Effectiveness of thoracoscopic talc pleurodesis in the management of complicated spontaneous pneumothorax / O. O. Adewole [et al.] // *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. – 2015. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 48–51.

124. Evaluation of Simple Aspiration Therapy in the Initial Treatment for Primary Spontaneous Pneumothorax / T. Nishiuma [et al.] // *Internal medicine*. – 2012. – Vol. 51, Iss. 11. – P. 1329–1333.
125. Grundy, S. Primary spontaneous pneumothorax: a diffuse disease of the pleura / S. Grundy, A. Bentley, J. M. Tschopp // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2012. – Vol. 83, Iss. 3. – P. 185–189.
126. Haga, T. Spontaneous pneumothorax with persistent air leakage and invasive procedures / T. Haga, M. Kurihara, H. Kataoka // *Internal medicine*. – 2013. – Vol. 52, Iss. 19. – P. 2189–2192.
127. Huang, H. Risk factors for recurrence of primary spontaneous pneumothorax after thoracoscopic surgery / H. Huang, H. Ji, H. Tian // *Bioscience trends*. – 2015. – Vol. 9, Iss. 3. – C. 193–197.
128. Is it possible to standardize the treatment of primary spontaneous pneumothorax? Part 1: etiology, symptoms, diagnostics, minimally invasive treatment / W. Rokicki [et al.] // *Kardiochirurgia i torakochirurgia polska*. – 2016. – Vol. 13, Iss. 4. – P. 322–327.
129. Karpman, C. Pneumothorax and Bullae in Marfan Syndrome / C. Karpman, G. L. Aughenbaugh, J. H. Ryu // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2011. – Vol. 82, Iss. 3. – P. 219–224.
130. Luh, S. P. Review: Diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax // *Journal of Zhejiang University. Science. B*. – 2010. – Vol. 11, Iss. 10. – P. 735–744.
131. Lung Parenchymal Assessment in Primary and Secondary Pneumothorax / O. J. Bintcliffe [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2016. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 350–355.
132. Lyra, R. de M. Etiology of primary spontaneous pneumothorax // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2016. – Vol. 42, Iss. 3. – P. 222–246.

133. Malkusch, W. Advantages of Sirius Red staining for quantitative morphometric collagen measurements in lungs / W. Malkusch, B. Rehn, J. Bruch // *Experimental lung research*. – 1995. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 67–77
134. Management of Pneumothorax in Emergency Medicine Departments: Multicenter Trial / A. Ince [et al.] // *Iranian Red Crescent medical journal*. – 2013. – Vol. 15, Iss. 12. – P. e11586.
135. Management of spontaneous pneumothorax: are British Thoracic Society guidelines being followed? / D. Mendis [et al.] // *Postgraduate medical journal*. – 2002. – Vol. 78, Iss. 916. – P. 80–84.
136. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art / J. M. Tschopp [et al.] // *The European respiratory journal*. – 2006. – Vol. 28, Iss. 3. – P. 637–650.
137. Noppen, M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause // *European respiratory review*. – 2010. – Vol. 19, Iss. 117. – P. 217–219.
138. Novel folliculin (FLCN) mutation and familial spontaneous pneumothorax / J. F. Zhu [et al.] // *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. – 2017. – Vol. 110, Iss. 1. – P. 23–26.
139. Ogbuihi, S. Changes in the ratio of collagen type I and III in the interlobular interstitium of the lung in sudden infant death – a pilot study / S. Ogbuihi, P. Zink // *Zeitschrift für Rechtsmedizin. Journal of legal medicine*. – 1988. – Vol. 101, Iss. 4. – P. 247–254.
140. Ogbuihi, S. Quantitative polarization microscopy demonstration of collagen type I and type III in histologic paraffin sections / S. Ogbuihi, Z. Müller, P. Zink // *Zeitschrift für Rechtsmedizin. Journal of legal medicine*. – 1988. – Vol. 100, Iss. 2-3. – P. 101–111.
141. Optimal Strategy for the First Episode of Primary Spontaneous Pneumothorax in Young Men / T. Morimoto [et al.] // *Journal of general internal medicine*. – 2012. – Vol. 17, Iss. 3. – P. 193–202.

142. Ota, H. Treatment outcomes of pneumothorax with chronic obstructive pulmonary disease / H. Ota, H. Kawai, T. Matsuo // *Asian cardiovascular & thoracic annals*. – 2014. – Vol. 22, Iss. 4. – P. 448–454.
143. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax / R. T. Sadikot [et al.] // *Thorax*. – 1997. – Vol. 52, Iss. 9. – P. 805–809.
144. Rich, L. Collagen and picrosirius red staining: a polarized light assessment of fibrillar hue and spatial distribution / L. Rich, P. Whittaker // *Brazilian journal of morphological sciences*. – 2005. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 97–104.
145. Role of Chest CT Scan in Determining Etiology of Primary Spontaneous Pneumothorax / K. B. Gupta [et al.] // *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*. – 2003. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 173–177.
146. Sahn, S. A. Spontaneous pneumothorax / S. A. Sahn, J. E. Heffner // *The New England journal of medicine*. – 2000. – Vol. 342, Iss. 12. – P. 868–874.
147. Sakurai, H. Videothoracoscopic surgical approach for spontaneous pneumothorax: review of the pertinent literature // *World journal of emergency surgery*. – 2008. – Iss. 3. – P. 23.
148. Sepehrpour, A. H. Does mechanical pleurodesis result in better outcomes than chemical pleurodesis for recurrent primary spontaneous pneumothorax? / A. H. Sepehrpour, A. Nasir, R. Shah // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2012. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 307–311.
149. Simpson, G. Spontaneous pneumothorax: time for some fresh air // *Internal medicine journal*. – 2010. – Vol. 40, Iss. 3. – P. 231–234.
150. So, S. Y. Spontaneous pneumothorax due to Birt-Hogg-Dube syndrome in a Chinese family // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14, Iss. 5. – P. 775–776.
151. Spontaneous pneumothorax; a multicentre retrospective analysis of emergency treatment, complications and outcomes / S. G. Brown [et al.] // *Internal medicine journal*. – 2014. – Vol. 44, Iss. 5. – P. 450–457.

152. Staple line coverage after bullectomy for primary spontaneous pneumothorax: a randomized trial / S. Lee [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2014. – Vol. 98, Iss. 6. – P. 2005–2011.
153. Stephenson, S. F. Spontaneous pneumothorax: the sharp rib syndrome // *Thorax*. – 1976. – Vol. 31, Iss. 4. – P. 369–372.
154. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax bywedge resection without pleurodesis of pleurectomy / H. Körner [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 1996. – Vol. 10, Iss. 8. – P. 656–659.
155. Tay, C. K. Spontaneous hemopneumothorax: our experience with surgical management / C. K. Tay, Y. C. Yee, A. Asmat // *Asian cardiovascular & thoracic annals*. – 2015. – Vol. 23, Iss. 3. – P. 308–310.
156. Tension pneumothorax, is it a really life-threatening condition? / J. S. Yoon [et al.] // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2013. – Vol. 8. – P. 197.
157. The effect of pleural abrasion on the treatment of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review of randomized controlled trials / Z. G. Ling [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, Iss. 6. – P. e0127857.
158. The impact of smoking in primary spontaneous pneumothorax / Y. L. Cheng [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2009. – Vol. 138, Iss. 1. – P. 192–195.
159. The Size of Spontaneous Pneumothorax is a Predictor of Unsuccessful Catheter Drainage / T. M. Tsai [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 181.
160. The utility of computed tomography in the management of patients with spontaneous pneumothorax / C. A. Laituri [et al.] // *Journal of pediatric surgery*. – 2011. – Vol. 46, Iss. 8. – P. 1523–1525.
161. Three-step management of pneumothorax: time for a re-think on initial management / H. Kaneda [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2013. – Vol. 16, Iss. 2. – P. 186–192.

162. Tschopp, J. M. Treatment of complicated spontaneous pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia / J. M. Tschopp, M. Brutsche, J. G. Frey // *Thorax*. – 1997. – Vol. 52, Iss. 4. – P. 329–332.
163. Ultrastructural findings in pleural cysts in spontaneous pneumothorax / H. P. Becker [et al.] // *Der Chirurg*. – 1995. – Vol. 66, Iss. 8. – P. 787–793.
164. Video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax / T. M. Hwong [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 26, Iss. 5. – P. 893–896.
165. Worrell, S. G. Thoracic Emergencies / S. G. Worrell, S. R. Demeester // *The Surgical clinics of North America*. – 2014. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 183–191.