

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ма Цинъюнь

Новый метод герметизации легочной ткани

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Тарабрин Евгений Александрович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Определение, частота, патофизиологические механизмы и клиническое значение длительной утечки воздуха после торакоскопии	18
1.2 Факторы риска длительной утечки воздуха и современные клинические модели прогноза	19
1.3 Современные стратегии лечения длительной утечки воздуха и существующие проблемы	23
1.3.1 Консервативное лечение	24
1.3.2 Плевродез	25
1.3.3 Эндобронхиальные клапаны	26
1.3.4 Хирургическое вмешательство	27
1.4 Применение хирургических герметиков при длительной утечке воздуха	29
1.4.1 Основные виды герметиков и их клиническое применение	29
1.4.2 Новейшие методы герметизации утечек воздуха	33
1.5 Использование коллагеновых заплат в восстановлении тканей и герметизации легочных утечек	34
1.6 Использование экспериментальных моделей для изучения утечек воздуха из легких	38
1.6.1 Модели на изолированном легком (ex vivo)	38
1.6.2 Модели на живых животных (in vivo)	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Общая схема и дизайн исследования	44
2.2 Сбор и анализ клинических данных	47
2.2.1 Объекты исследования	47
2.2.2 Клинический протокол ведения пациентов	47
2.2.3 Сбор данных	48
2.2.4 Общая характеристика пациентов	49

2.2.5	Характеристики пациентов с учетом сопутствующих заболеваний	50
2.2.6	Предоперационные обследования и функциональная оценка	51
2.2.7	Интраоперационные характеристики	52
2.2.8	Характеристики в зависимости от вида операции	53
2.2.9	Характеристики в зависимости от локализации резекции	54
2.2.10	Статистические методы и обработка данных	55
2.3	Эксперимент на изолированных легких свиньи: модель утечки воздуха и методика	56
2.3.1	Дизайн исследования	56
2.3.2	Группы эксперимента.....	56
2.3.3	Ход эксперимента.....	57
2.3.4	Тестирование на давление и оценка	59
2.4	Эксперимент <i>in vivo</i> на кроликах: модель утечки воздуха и план исследования	59
2.4.1	Распределение животных по группам	59
2.4.2	Анестезия и хирургическая техника	60
2.4.3	Наблюдаемые показатели и последующее наблюдение.....	62
2.5	Биосовместимость и безопасность.....	63
2.5.1	Гематологический и биохимический анализ	63
2.5.2	Гистологическое исследование	63
2.5.3	Методы статистического анализа	64
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ДЛИТЕЛЬНОЙ УТЕЧКИ ВОЗДУХА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ВАТС И ВЛИЯНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.....		65
3.1	Анализ факторов риска развития длительной утечки воздуха	65
3.2	Влияние длительной утечки воздуха на послеоперационные клинические исходы.....	68
3.3	Построение и валидация клинической прогностической модели длительной утечки воздуха.....	74

ГЛАВА 4. СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ УТЕЧКИ ВОЗДУХА В ИЗОЛИРОВАННОМ ЛЕГКОМ СВИНЬИ И СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕРМЕТИЗИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ	80
4.1 Проверка эффективности созданной модели утечки воздуха <i>ex vivo</i>	80
4.2 Эффективность герметизации при отдельном применении разных герметиков	81
4.3 Повышение эффективности герметизации при совместном использовании коллагеновой заплаты	82
4.4 Определение оптимальной методики герметизации.....	86
ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА.....	87
5.1 Немедленный эффект герметизации и длительность операции	87
5.2 Общее состояние животных и послеоперационное наблюдение	88
5.3 Постоперационная оценка по данным КТ органов грудной клетки.....	89
5.4 Межгрупповое сравнение отдаленных результатов герметизации	93
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦИАНОАКРИЛАТНОГО КЛЕЯ GLUBRAN2 В СОЧЕТАНИИ С КОЛЛАГЕНОВОЙ ЗАПЛАТОЙ ПРИ ГЕРМЕТИЗАЦИИ УТЕЧКИ ВОЗДУХА ИЗ ЛЕГКОГО	95
6.1 Деградация и резорбция клеевых материалов (макроскопическое наблюдение)	95
6.2 Результаты гематологических и биохимических исследований.....	97
6.3 Результаты гистопатологического анализа.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Длительная утечка воздуха (ДУВ) является одним из распространенных и трудно устранимых осложнений после резекции легкого. В раннем послеоперационном периоде более чем у 50% пациентов наблюдается утечка воздуха [11, 28]. Как правило, небольшой воздушный сброс закрывается самостоятельно в течение нескольких дней, однако если утечка воздуха продолжается более 5 дней, это квалифицируется как ДУВ. Механизм возникновения утечки воздуха преимущественно связан с формированием альвеолярно-плевральной фистулы (АПФ) или бронхоплевральной фистулы (БПФ), то есть патологического сообщения между альвеолами, либо бронхом и плевральной полостью [83, 105]. Клинически данное состояние проявляется постоянным поступлением пузырьков воздуха в плевральный дренажный резервуар, в тяжелых случаях оно может приводить к развитию подкожной и медиастинальной эмфиземы, а также препятствовать полноценному расправлению легкого. По данным литературы, частота развития ДУВ после резекции легкого составляет около 5–26% [28, 93, 114]. Возникновение ДУВ, как правило, существенно увеличивает продолжительность стояния плеврального дренажа и сроки госпитализации, повышает стоимость лечения, а также может привести к ряду серьезных осложнений, таких как пневмония, ателектаз, эмпиема плевры и нарушение дыхательной функции [12]. ДУВ не только значительно затрудняет послеоперационную реабилитацию и увеличивает стоимость пребывания в стационаре, но и связанные с ним осложнения могут нести риск летального исхода. Таким образом, поиск эффективных методов профилактики и лечения ДУВ стал актуальной клинической задачей в торакальной хирургии.

Традиционная тактика ведения послеоперационной утечки воздуха в основном сводится к поддержанию закрытого дренирования плевральной полости и выжидательной тактике, рассчитывая на самостоятельное закрытие дефекта. При

отсутствии спонтанного заживления рассматривают дополнительные меры: химический плевродез [71], инстилляцию аутологичной крови в плевральную полость [35], установку эндобронхиального (одностороннего) клапана [40], либо повторное хирургическое вмешательство для ушивания свища. Однако эффективность этих методов ограничена, они не всегда позволяют полностью устранить проблему и нередко увеличивают страдания пациента, продлевая сроки его госпитализации, при этом в ряде случаев длительную утечку воздуха все же не удается ликвидировать.

С целью улучшения исходов лечения послеоперационных утечек воздуха в последние годы в клиническую практику внедряются различные хирургические клей-герметики для дополнительного закрытия дефектов легочной ткани, что, как ожидается, должно снизить частоту и длительность утечки после операции. Согласно имеющимся экспертным рекомендациям [29, 53, 68], применение герметика в конце операции на легких у пациентов группы высокого риска способствует снижению частоты послеоперационных пневмотораксов с утечкой воздуха, уменьшению продолжительности стояния дренажа и сокращению сроков госпитализации, а также снижает вероятность повторного хирургического вмешательства, необходимого вследствие неустраняющейся утечки. Тем не менее, в реальной клинической практике до сих пор не выработано единых стандартов, определяющих при каких условиях и как именно следует применять такие герметизирующие материалы. Различные хирурги по-разному оценивают показания и эффективность использования этих средств, что приводит к непоследовательности в их применении. Кроме того, у традиционных герметиков имеются ограничения, такие как недостаточная прочность сцепления и недостаточная биосовместимость, поэтому они пока не стали рутинным средством в лечении ДУВ. Особенно в динамичных условиях дыхания, когда легочная ткань постоянно расширяется и сокращается, традиционные герметизирующие материалы из-за недостаточной эластичности и долговременной адгезии часто не способны длительно удерживаться на месте дефекта, в отдельных случаях клей-герметик теряет свои свойства преждевременно. В результате эффективность

имеющихся герметиков в клинике далека от идеальной и они не полностью отвечают потребностям ведения длительных утечек воздуха.

В этой связи ускоренная разработка новых высокоэффективных герметизирующих материалов имеет большое значение. Идеальный герметик для устранения утечек воздуха из легкого должен обладать превосходной биосовместимостью, достаточной адгезионной прочностью, а также эластичностью, позволяющей ему динамически растягиваться и сжиматься вместе с дыхательными движениями легких, не отрываясь преждевременно. Такие свойства позволят принципиально повысить эффективность герметизации легочного дефекта. Ожидается, что появление новых герметиков позволит существенно снизить частоту осложнений, связанных с ДУВ, обеспечить более полное расправление легкого и заживление раневой поверхности, что, в свою очередь, сократит длительность дренирования и сроки госпитализации, снизит нагрузку на систему здравоохранения, а также повысит общую эффективность и безопасность торакальных операций. В настоящее время многие исследователи активно работают над улучшением состава и характеристик хирургических клеев-герметиков, стремясь повысить их прочность, эластичность и биосовместимость для достижения лучших клинических результатов. Представляется, что разработка более эффективных и безопасных средств для герметизации утечек воздуха будет важнейшим направлением в улучшении исходов при ДУВ и ускорении послеоперационного восстановления. Результаты этих исследований, несомненно, предложат прорывные решения для преодоления проблемы послеоперационных длительных утечек воздуха в торакальной хирургии.

Степень разработанности темы исследования

Учитывая распространенность послеоперационных длительных утечек воздуха и их отрицательное влияние на восстановление пациентов, за последнее десятилетие как в нашей стране, так и за рубежом было проведено значительное количество исследований, посвященных профилактике и лечению данного

осложнения. В настоящее время стратегии ведения ДУВ включают консервативную терапию, химический или механический плевродез, бронхоскопическую установку односторонних клапанов, а при необходимости — повторное хирургическое вмешательство для ушивания свища. Однако перечисленные меры имеют существенные ограничения. Консервативное лечение требует длительного времени и не всегда эффективно. Плевродез может вызвать выраженную воспалительную реакцию и интенсивный болевой синдром. Технология эндобронхиальных клапанов применима лишь при утечках воздуха через отдельные сегментарные бронхи и связана с высокими затратами. Повторная операция увеличивает риск для пациента и вызывает дополнительную травматизацию тканей.

С целью снижения частоты развития ДУВ все большее внимание уделяется профилактическому использованию хирургических герметиков во время операции. В практике применяются различные типы подобных материалов: герметики биологического происхождения, синтетические полимерные клеи, а также композиционные многокомпонентные составы. Ряд исследований показывает, что избирательное применение герметиков у пациентов группы высокого риска действительно способствует снижению частоты ДУВ и сокращению продолжительности дренирования плевральной полости и пребывания в стационаре. В частности, в одном из рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано, что профилактическое использование фибринового клея позволяет снизить частоту ДУВ с 8,1% до 1,1%, при этом средний срок госпитализации был заметно короче по сравнению с контролем [120]. Аналогично, показано, что применение коллагеновой губчатой пластины (TachoSil®) сокращает длительность утечки воздуха и снижает риск развития ДУВ [65]. Тем не менее, существующие герметики, хотя и приносят определенную пользу, все еще не решают проблему полностью. В условиях утечки воздуха под высоким давлением прочности и долговечности одиночного герметизирующего материала часто оказывается недостаточно. К тому же отдельные виды герметиков

очень дорогие, могут вызывать иммунные реакции, а доказательная база их эффективности пока ограничена – все это сдерживает их широкое применение.

В последние годы появляются все новые материалы и методы герметизации легочной ткани: например, светоотверждаемые гидрогелевые пластыри [55], инновационные биоразлагаемые материалы [89], а также терапия стволовыми клетками [38] демонстрируют многообещающие результаты на экспериментальных моделях. Однако отсутствие единообразия в применяемых различными исследователями животных моделях и критериях оценки затрудняет сопоставление полученных данных и замедляет их внедрение в клиническую практику.

Таким образом, на сегодняшний день не существует общепризнанного идеального подхода, способного полностью решить проблему ДУВ. Клиническая практика остро нуждается в более эффективных новых материалах и методах для профилактики и лечения послеоперационных утечек воздуха. Совершенствование герметизирующих составов, их адаптация к физиологической подвижности легочной ткани и потребностям заживления повреждений – это ключевое направление повышения эффективности лечения утечек воздуха и актуальная тема современных исследований. Настоящая работа, исходя из указанной ситуации, направлена на устранение недостатков существующих герметиков и предполагает разработку и экспериментальную оценку усовершенствованного хирургического клеевого состава. Ожидается, что полученные результаты предоставят новое техническое решение и научное обоснование для преодоления данной клинической проблемы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения негерметичности легочной ткани путем усовершенствования клеевой герметизирующей композиции в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту развития и клинические исходы длительной утечки воздуха у пациентов после видеоторакоскопических операций на легких.
2. Выявить независимые факторы риска развития длительной утечки воздуха и разработать прогностическую модель для стратификации пациентов.
3. Сравнить эффективность герметизации легочной ткани различными материалами на модели *ex vivo*.
4. Изучить эффективность клеевой композиции для герметизации легочной ткани на модели *in vivo*.
5. Определить безопасность и биосовместимость разработанной клеевой композиции в эксперименте на животных.

Научная новизна

1. Подтверждены факторы риска ДУВ после VATC операции и их клиническое значение
2. Разработана и верифицирована номограмма для прогнозирования риска ДУВ.
3. Создана стандартизированная воспроизводимая *ex vivo* модель длительной утечки воздуха на изолированном свином легком, что позволило объективно измерить пределы прочности сцепления различных герметизирующих материалов при давлении.
4. Впервые предложена инновационная комбинированная методика герметизации, предусматривающая совместное применение медицинского клея на основе цианоакрилата и рассасывающейся коллагеновой заплаты.
5. Впервые системно подтверждена эффективность предложенной комбинированной методики герметизации в *in vivo* экспериментах.
6. Впервые системно подтверждена безопасность предложенной комбинированной методики герметизации в *in vivo* экспериментах.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование углубило понимание механизмов возникновения послеоперационной утечки воздуха и стратегий ее профилактики. На основании клинического ретроспективного анализа было установлено неблагоприятное влияние длительной утечки воздуха (ДУВ) на клинические исходы и определены основные факторы риска развития этого осложнения. Одновременно была создана модель прогнозирования риска развития ДУВ, послужившая основой для оценки риска в периоперационном периоде. Разработка данной модели обогатила теоретический инструментарий периоперационного ведения пациентов в торакальной хирургии. Она способствует точному выявлению пациентов высокого риска до операции и обеспечивает существенную поддержку в разработке целенаправленных профилактических мер.

В экспериментальной части исследования был изучен и подтвержден механизм, благодаря которому коллагеновая заплатка способна существенно усилить эффект герметизации тканевым клеем. Это открытие расширило наше теоретическое понимание совместного действия герметизирующих материалов. На этой основе нами предложена новая концепция комбинированной герметизации по принципу клей + заплатка, представляющая собой инновационный теоретический подход к профилактике и лечению длительной утечки воздуха.

Результаты данной работы имеют непосредственное практическое значение для профилактики и лечения ДУВ. Использование разработанной прогностической модели позволяет клиницистам предоперационно или интраоперационно точно оценивать риск развития ДУВ у каждого пациента. На основании результатов такой оценки могут приниматься индивидуализированные профилактические меры, тем самым снижая частоту развития ДУВ.

Экспериментальные исследования на животных показали, что комбинация цианоакрилатного клея с коллагеновой заплаткой может успешно применяться интраоперационно для герметизации линии резекции легкого. В этих экспериментах такой комбинированный метод герметизации обеспечил

мгновенное и полное устранение утечки воздуха во время операции, эффективно предотвращая развитие ДУВ. При этом не отмечено значимых нежелательных реакций, что свидетельствует о хорошей биосовместимости и безопасности метода. Полученные данные закладывают основу для широкого внедрения этого нового комбинированного метода герметизации в клиническую практику.

Методология и методы исследования

В настоящем исследовании применена методология, сочетающая ретроспективный клинический анализ и проспективные экспериментальные исследования. В клинической части исследования был использован ретроспективный когортный дизайн. Собраны периоперационные данные 110 пациентов, перенесших торакоскопическую резекцию легкого, с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа были выявлены независимые факторы риска развития ДУВ и построена прогностическая номограмма. Для обеспечения устойчивости и надежности модели проведена внутренняя валидизация методом бутстрапа, дискриминационная способность и точность модели оценивались путем расчета С-индекса и построения калибровочной кривой. В экспериментальной части исследования соблюдались принципы контролируемости, воспроизводимости и рандомизации. На модели изолированных свиных легких были сформированы группы с различными герметизирующими материалами, использована единая стандартизированная модель дефекта с утечкой воздуха и унифицированный протокол испытания давлением, что обеспечило сопоставимость результатов. В *in vivo* модели на кроликах были выделены экспериментальная группа (композитный герметик) и контрольная группа (монокомпонентный клей), стандартной хирургической методикой моделировалось повреждение легкого, после чего вид герметизации назначался случайным образом, что позволило минимизировать влияние возможных систематических погрешностей.

Все эксперименты на животных строго соответствовали протоколу, одобренному локальным биомедицинским этическим комитетом (протокол № 09–24), и проводились в соответствии с принципами гуманного обращения с лабораторными животными, максимально снижая страдания животных и риск возникновения систематической ошибки.

Для обработки данных клинической части исследования использовался язык R версии 4.2.3. Распределение непрерывных величин проверялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Параметрические данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение и сравнивались между группами с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Непараметрические данные описаны медианой и межквартильным размахом (Q1; Q3) и сравнивались с помощью критерия Манна–Уитни. Категориальные показатели представлены в виде абсолютного числа случаев и процента (%), межгрупповые различия по категориальным данным оценивались с помощью χ^2 -теста. Переменные, показавшие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в многофакторную логистическую регрессию для выявления независимых факторов риска возникновения ДУВ. С использованием пакета RMS (язык R) на основе логистической модели была построена номограмма для прогнозирования риска, внутренняя проверка модели осуществлялась методом бутстрап-выборок (1000 повторений). Дискриминантная способность модели оценивалась по индексу согласованности (С-индекс), а точность прогнозов — с помощью калибровочной кривой. Критический уровень значимости при статистических сравнениях принимали равным $p < 0,05$.

Данные экспериментальной части анализировались с помощью пакета статистики SPSS версии 26.0. Для оценки различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Категориальные данные представлены в виде числа наблюдений и процента, сравнение групп по долевым показателям выполняли χ^2 -тестом. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Личный вклад автора

Под руководством научного руководителя автором самостоятельно разработан общий план исследования. Автор собрал, систематизировал и проанализировал ретроспективные клинические данные 110 пациентов, перенесших торакоскопическую резекцию легкого. Автор инициировал и непосредственно реализовал создание экспериментальной модели утечки воздуха на свином легком, выполнил сравнительные испытания различных материалов для герметизации дефекта и полностью зарегистрировал полученные данные. Все хирургические вмешательства по моделированию повреждения легкого и ликвидации утечки воздуха у кроликов выполнены автором лично в качестве оперирующего хирурга, автор также осуществлял послеоперационное ведение животных, проводил забор крови, лучевую диагностику и сбор данных в соответствии с протоколом исследования на всех предусмотренных этапах наблюдения. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку всех клинических и экспериментальных данных, подготовил иллюстративный материал (рисунки, таблицы), написал и отредактировал данный диссертационный труд, а также подготовил тезисы докладов и рукописи статей по теме исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая обструктивная болезнь легких и плевральные спайки являются основными независимыми факторами риска развития ДУВ после торакоскопических операций на легких.
2. Разработанная на основе указанных факторов риска модель прогнозирования обладает высокой точностью и может служить эффективным инструментом для предоперационного выявления пациентов группы высокого риска развития ДУВ.
3. Усовершенствованная комбинированная герметизирующая методика (медицинский цианакрилатный клей в сочетании с коллагеновой заплаткой)

показала на *ex vivo* модели легкого наилучшие результаты герметизации дефекта, ее предельная устойчивость к давлению значительно превосходит таковую в прочих контрольных группах.

4. На *in vivo* модели комбинированный адгезивный герметик обеспечивает более длительный и надежный эффект закрытия дефекта в условиях дыхательных движений, частота успешной герметизации и показатели восстановления у животных превосходят результаты в группе с использованием только клеевого материала.

5. Усовершенствованный комбинированный герметик продемонстрировал хорошую биосовместимость и безопасность при *in vivo* испытаниях: он не вызвал выраженного местного некроза тканей, системной токсической реакции или тяжелого воспаления. Данный подход обладает высоким потенциалом для внедрения в клиническую практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно 4 и 6 пунктам паспорта специальности 3.1.9. Хирургия.

Степень достоверности и апробация результатов

Клинические данные получены у последовательной серии пациентов, оперированных в отделении торакальной хирургии Клинической больницы № 4 Сеченовского университета в период с сентября 2023 года по сентябрь 2024 года. Критерии включения и исключения соблюдены строго, благодаря чему выборка характеризуется высокой репрезентативностью. Статистический анализ выполнен с использованием общепринятого программного обеспечения (R) и адекватных методов, прогностическая модель подвергнута внутренней проверке, что

гарантирует научную обоснованность и устойчивость полученных выводов. Экспериментальные исследования на животных проведены с соблюдением принципов контролируемости и воспроизводимости: в опытах на изолированных свиных легких было сформировано 6 групп (по 3 повторных образца в каждой), а в экспериментах на кроликах были выделены экспериментальная и контрольная группы, объем выборок достаточен для корректного статистического сравнения. Экспериментальные протоколы стандартизированы, ключевые материалы и оборудование откалиброваны, что обеспечивает воспроизводимость и точность результатов. Перспективная часть исследования на животных одобрена локальным биомедицинским этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 09–24), в ходе работы соблюдались положения Хельсинкской декларации и нормы по благополучию лабораторных животных, что гарантирует соответствие исследования этическим стандартам и достоверность полученных данных.

Результаты исследования представлены и доложены на следующих научных конференциях:

1. Международный молодежный научный форум «Медицинская весна 2025», Мая 2025 г., Москва, Россия;
2. «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», April, 2025, Beijing, China.

Апробация диссертации состоялась 9 декабря 2025 года (протокол № 6) на заседании кафедры госпитальной хирургии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science,

Scopus, PubMed, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Общий объем диссертации составляет 133 страницы, работа содержит 22 таблицы и 22 рисунка. Список литературы включает 126 литературных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение, частота, патофизиологические механизмы и клиническое значение длительной утечки воздуха после торакоскопии

Видеоторакоскопическая операция (ВАТС) благодаря малой травматичности, быстрому восстановлению после операции и отличной визуализации операционного поля в настоящее время стала основным методом диагностики и лечения заболеваний легких [46, 76, 87]. Однако негерметичность легочной ткани после ВАТС по-прежнему остается одним из самых частых послеоперационных осложнений в торакальной хирургии [1, 16, 20, 104]. При этом сброс воздуха, сохраняющаяся более 5 суток после операции, обычно квалифицируется как длительная утечка воздуха (ДУВ). В различных источниках критерий продолжительности может незначительно различаться: как правило, продолжающаяся свыше 5 или 7 дней утечка рассматривается как ДУВ. С внедрением в практику программы ускоренного восстановления после операции (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) [67] средняя длительность госпитализации сократилась, поэтому большинство современных рекомендаций, включая Европейское общество торакальных хирургов (The European Society of Thoracic Surgeons, ESTS) и Американскую ассоциацию торакальных хирургов (American Association for Thoracic Surgery, AATS), предлагают считать утечку воздуха, продолжающуюся более 5 дней, длительной утечкой (ДУВ) [117]. Частота ДУВ сильно зависит от типа операции и сопутствующей патологии пациента, по данным литературы, она варьирует от 5% до 26% [4, 9, 114, 125]. После анатомических резекций легкого (сегментэктомия, лобэктомия) ДУВ возникает значительно чаще, чем после клиновидной резекции [42, 106, 126]. Кроме того, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), эмфиземой, длительным стажем курения или выраженными плевральными спайками риск развития ДУВ существенно выше [19].

Патофизиологически ДУВ обусловлена формированием длительно не закрывающегося канала между легочной паренхимой либо культей бронха и плевральной полостью [90]. В большинстве случаев ДУВ вызывается альвеолярно-плевральной фистулой, то есть разрывом периферических альвеол или мелких бронхиол, который через линию резекции сообщается с плевральной полостью и приводит к постоянному поступлению воздуха из легкого в плевральную полость [8]. Напротив, бронхоплевральная фистула культи бронха встречается крайне редко, но в случае возникновения чреват более серьезными последствиями [14, 85].

Хотя большинство ранних послеоперационных утечек воздуха прекращаются самостоятельно в течение нескольких дней, появление ДУВ заметно ухудшает прогноз пациента. ДУВ не только увеличивает длительность дренирования плевральной полости и сроки госпитализации [52], усиливает послеоперационную боль и повышает риск развития госпитальных инфекций [115], но также может приводить к таким серьезным осложнениям, как пневмония, ателектаз или эмпиема плевры. Так, в исследовании Йозефи К.Д. и соавт. [6] показано, что при утечке воздуха, сохраняющейся более одной недели, частота эмпиемы плевры возрастает с менее 1% до более 10%. ДУВ существенно ухудшает исходы лечения и качество жизни пациентов, снижает эффективность программ ускоренного восстановления после операции и остается одной из ключевых нерешенных проблем периоперационного ведения в торакальной хирургии.

1.2 Факторы риска длительной утечки воздуха и современные клинические модели прогноза

Большое число клинических исследований и метаанализов было посвящено выявлению факторов риска развития ДУВ [17]. В целом, известные факторы риска традиционно классифицируют по двум направлениям: факторы, связанные с пациентом, и факторы, связанные с операцией [28].

Факторы, связанные с пациентом. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) была подтверждена в ряде исследований как один из важнейших

предикторов развития ДУВ [116]. ХОБЛ приводит к снижению эластичности легочной ткани и часто сопровождается формированием булл, вследствие чего остаточное легкое после резекции более склонно к продолжающейся утечке воздуха [69, 113]. Например, в исследовании Roy и соавт. [88] частота ДУВ после резекции легкого у пациентов с ХОБЛ оказалась значительно выше, чем у больных без ХОБЛ (17,0% против 8,2%; $p < 0.0001$). Плохая функция легких перед операцией также значительно повышает риск ДУВ. В метаанализе Zheng и соавт. [116] показано, что снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (объем форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких) достоверно ассоциировано с повышением частоты ДУВ (OR = 1,99). Особенно резко риск осложнения возрастает у пациентов с ОФВ1 менее 80% должной величины [28]. Длительный стаж курения также является серьезным фактором риска развития ДУВ [78]. Хроническое табакокурение приводит к нарушению микроциркуляции и повреждению эластических волокон легочной ткани, что ослабляет регенераторные способности тканей после операции [43]. В метаанализе Attaar и соавт. [34] было показано, что у курящих пациентов риск ДУВ в 2,05 раза выше, чем у никогда не куривших. Сходные результаты представлены у Zheng и соавт. [116], где наличие длительной истории курения повышало риск ДУВ примерно в 1,84 раза. Недостаточное питание или низкий индекс массы тела (ИМТ) также тесно связаны с увеличением вероятности ДУВ. В исследовании Ponholzer и соавт. [115], включавшем 957 больных, перенесших торакоскопическую резекцию легкого по поводу рака, средний ИМТ в группе пациентов с ДУВ был существенно ниже, чем у пациентов без этого осложнения. Кроме того, отдельные исследования указывают на влияние пола и возраста на риск ДУВ. Так, ретроспективный анализ Dezube и соавт. [117] (2384 наблюдения) показал, что мужской пол и пожилой возраст (≥ 70 лет) ассоциированы с более длительной продолжительностью послеоперационной утечки воздуха. Сахарный диабет, а также длительное применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов замедляют процессы заживления тканей и также признаны независимыми факторами, повышающими риск развития ДУВ [41, 116].

Факторы, связанные с операцией. Методика и объем хирургического вмешательства являются одними из ключевых определяющих факторов риска ДУВ. После анатомических резекций легкого (лобэктомия или сегментэктомия) ДУВ развивается значительно чаще, чем после клиновидной резекции [42, 58, 106, 126]. Наибольшему риску подвергаются пациенты после пневмонэктомии: хотя бронхоплевральная фистула культи встречается крайне редко, его возникновение почти всегда приводит к затяжной утечке воздуха с тяжелыми последствиями. Высок риск ДУВ и после верхних лобэктомий, что связывают со сложностью анатомии междолевой щели и более выраженной эластической ретракцией оставшейся доли [25]. Согласно данным DeCamp и соавт. [103], после операций по уменьшению объема легких (Lung volume reduction surgery, LVRS) на фоне диффузной эмфиземы у 46% пациентов сохранялась утечка воздуха на 7-е сутки после вмешательства. Если анатомия междолевой щели неясная и при операции приходится насильственно разделять спаянные доли, разрывая легочную паренхиму, вероятность развития ДУВ также резко возрастает [122]. Наличие плевральных сращений расширяет зону отслойки легкого во время операции и подтверждено как независимый фактор риска ДУВ [54, 83]. По сравнению с открытыми вмешательствами, VATC или роботизированные торакоскопические (РАТС) операции сопровождаются меньшей травматизацией тканей и снижают риск послеоперационной утечки воздуха [23]. Помимо этого, такие косвенные признаки высокой сложности операции, как чрезмерная продолжительность вмешательства, обильная интраоперационная кровопотеря и необходимость многократных тракций тканей, также достоверно связаны с повышенной частотой ДУВ [115].

Кроме состояния пациента и технических особенностей операции, на риск ДУВ влияют и аспекты периоперационного менеджмента. Чрезмерно высокое давление в дыхательных путях при интраоперационной ИВЛ может приводить к баротравме альвеол и формированию воздушных свищей [96]. Поддержание постоянного активного вакуума в плевральной дренажной системе после операции способно замедлять закрытие свищевого канала. С другой стороны, ряд

исследований показал, что перевод дренажа на водяной затвор без непрерывного отсоса способствует более быстрому прекращению утечки, заметно сокращает длительность ее существования и снижает частоту развития ДУВ [3, 41].

Учитывая выявленные факторы риска, в последнее десятилетие предпринимаются многочисленные попытки создания клинических прогностических моделей ДУВ, чтобы заранее выделять пациентов высокого риска и проводить превентивные мероприятия [10]. В 2010 г. Brunelli и соавт. [26] на основе проспективной базы данных разработали балльную систему для оценки риска ДУВ, включив четыре показателя: возраст > 65 лет, наличие плевральных сращений, $\text{ОФВ1} < 80\%$ должной величины и $\text{ИМТ} < 25,5 \text{ кг/м}^2$. В дальнейшем Orsini и соавт. [82] с опорой на французский национальный торакохирургический регистр (EpiThor) предложили прогностическую модель индекс длительной утечки воздуха (Index of Prolonged Air Leak, IPAL) для оценки риска ДУВ после открытых резекций легкого. Rompilì и соавт. [25] использовали базу данных ESTS для разработки более простой балльной шкалы риска ДУВ. В целом перечисленные ранние модели показывали определенную способность предсказывать развитие ДУВ и заложили основу для последующих исследований.

В последние годы значимые успехи в построении моделей прогноза ДУВ достигнуты исследователями из Азии. Jin и соавт. [23] на выборке 1511 пациентов, оперированных по поводу злокачественных опухолей легкого, разработали номограмму для предоперационной оценки риска ДУВ. Номограмма позволяет по совокупности индивидуальных показателей пациента вычислить суммарный балл риска, который затем переводится в прогнозную вероятность развития ДУВ. При внутренней проверке данной модели индекс C составил 0,77, что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности, а критерий Хосмера-Лемешоу не выявил статистически значимых расхождений между предсказанной и наблюдаемой частотой осложнения, отражая адекватную калибровку. Li и соавт. [50] проанализировали данные 2213 пациентов, перенесших малоинвазивные резекции легкого, случайным образом разделив их в соотношении 3:1 на обучающую и проверочную группы, и аналогично построили и валидировали

прогностическую номограмму ДУВ. Данная модель продемонстрировала хорошую точность как в обучающей, так и в проверочной выборке (AUC 0,7315 и 0,7325 соответственно). Более того, авторами был разработан веб-калькулятор, упрощающий применение номограммы в клинической практике. Shintani и соавт. [24] использовали данные 57 532 пациентов, перенесших лобэктомия (Японская национальная клиническая база), для разработки модели предсказания ДУВ, которую затем проверили на независимой выборке из 30 967 случаев. Полученный валидационный индекс C составил около 0,69, что свидетельствует о умеренной прогностической точности модели.

В целом за последнее десятилетие исследования по прогнозированию ДУВ добились значительного прогресса. От простой балльной системы Brunelli и соавт. [53] до сложных многофакторных моделей на основе крупномасштабных данных и индивидуализированных номограмм точность и практическая применимость прогноза ДУВ неуклонно возрастают. Большинство работ последовательно подтверждают одни и те же факторы, ассоциированные с развитием ДУВ (мужской пол, низкий ИМТ, снижение функции легких, длительное курение, большой объем резекции, плевральные спайки и др.), что соответствует известным механизмам данного осложнения. Благодаря точному выявлению пациентов с высоким риском ДУВ еще до операции врачи имеют возможность проводить целенаправленную профилактику, а в послеоперационном периоде усиливать мониторинг и раннее вмешательство, тем самым снижая частоту ДУВ и связанные с ней продление госпитализации и дополнительные медицинские затраты. Указанные исследования обеспечивают важную доказательную базу для оптимизации периоперационного ведения пациентов в торакальной хирургии и улучшения исходов лечения.

1.3 Современные стратегии лечения длительной утечки воздуха и существующие проблемы

В настоящее время при лечении ДУВ применяется сочетание консервативных мер и инвазивных (включая хирургические) вмешательств. Общий

принцип тактики заключается в приоритете консервативного подхода на начальном этапе, с предоставлением времени для самостоятельного закрытия свищевого отверстия при тщательном наблюдении за пациентом, если же утечка воздуха сохраняется чрезмерно долго или появляются признаки развития осложнений, необходимо своевременно переходить к более активным методам.

1.3.1 Консервативное лечение

Когда утечка воздуха возникает в раннем послеоперационном периоде, при условии достаточного расправления легкого и отсутствия признаков напряженного пневмоторакса, первоначально выбирают консервативную тактику ведения. Она заключается в длительном дренировании плевральной полости с целью эвакуации воздуха и поддержания коллабироваия легочной паренхимы, предоставляя свищу время для самопроизвольного закрытия. В этот период крайне важно обеспечить проходимость дренажной системы и надежную фиксацию дренажной трубки, регулярно осматривать водяной затвор на наличие пузырьков воздуха и фиксировать объем утечки. Одновременно пациента поощряют к раннему началу дыхательной гимнастики и стимулируют к эффективному кашлю для улучшения расправления легкого и ускорения закрытия свищевого канала.

На современном этапе внедрение цифровых систем для плеврального дренирования позволило проводить более объективный и непрерывный мониторинг объема утечки воздуха, что повышает точность определения момента безопасного удаления дренажа [97]. В многоцентровом рандомизированном исследовании Comacchio и соавт. [47] сравнили традиционный водяной плевродренаж с цифровой дренажной системой, результаты показали, что использование цифровой системы способствует более быстрому прекращению утечки воздуха и сокращению длительности госпитализации пациентов.

Вопрос о необходимости постоянной активной аспирации (вакуума) по дренажу после операции до сих пор остается предметом обсуждения. В проспективном наблюдательном исследовании Adachi и соавт. [101] было показано,

что у пациентов без признаков напряженного пневмоторакса отказ от постоянного вакуума (переход на пассивный водяной затвор) способствует сокращению продолжительности утечки воздуха. Gosyк и соавт. [49] в проспективном сравнительном исследовании также отметили, что хотя активная аспирация помогает быстрее устранить остаточную полость, в группе с постоянным вакуумом плевральные дренажи стояли дольше, частота ДУВ была выше, а объем отделяемого по дренажу — больше. Работа Brunelli и соавт. [32] показала, что установка дренажной системы на низкое или прерывистое отрицательное давление способствует самостоятельному закрытию легочного свища и снижает частоту развития ДУВ. На сегодняшний день принято следующим образом дифференцировать применение вакуум-аспираторов: если после операции на обзорной рентгенограмме отмечается неполное расправление легкого, следует использовать активную аспирацию для полной рэкспансии легкого, однако при хорошем расправлении легкого желательнее свести вакуум к минимуму или перевести дренирование в прерывистый режим, поскольку чрезмерно сильное отрицательное давление может препятствовать закрытию свищевого канала.

1.3.2 Плевродез

Если утечка воздуха продолжается более 5–7 суток и не демонстрирует тенденции к уменьшению, а общее состояние пациента остается стабильным, можно прибегнуть к плевродезу — индуцированию плевральных сращений путем введения химического раздражителя, с целью герметизировать плевральную полость и закрыть свищевой ход. Традиционно для этого в плевральную полость вводят склерозирующие вещества (например, тальк или тетрациклин), вызывающие асептическое воспаление плевры и приводящие к формированию обширных плевральных сращений, которые закрывают путь утечки [44]. Одним из простых и эффективных методов является плевродез аутологичной кровью [36]: через плевральный дренаж вводят определенный объем несвернувшейся

собственной венозной крови пациента, которая в плевральной полости формирует фибриновый сгусток, приклеивающийся к месту свища и герметизирующий его.

Исследование Hugen и соавт. [63] показало, что применение кровяного пластыря способствовало значительному сокращению длительности утечки воздуха: более чем в 89% случаев удалось добиться прекращения утечки, а частота осложнений составила лишь около 10%. В работе Karampinis и соавт. [37] на выборке из 198 пациентов с продолжающейся послеоперационной утечкой введение аутокрови привело к остановке утечки в течение 48 часов у 83,7% больных, причем серьезных осложнений практически не наблюдалось. Отдельные сообщения описывают также успешное применение инстилляций через дренаж 50% раствора глюкозы [75, 99] или йодсодержащих препаратов [102] для стимуляции плевральных сращений с целью герметизации свищевого канала.

Химический плевродез привлекателен своей низкой стоимостью и технической простотой, он не требует общего обезболивания и может выполняться у постели больного [18]. Однако введение склерозантов зачастую вызывает интенсивную плевральную боль, высокую лихорадку и другие побочные эффекты, которые плохо переносятся некоторыми пациентами [118]. Если диаметр свищевого дефекта велик, одной лишь индукции сращений может оказаться недостаточно для его полного закрытия. Кроме того, обширные рубцово-спаечные изменения после химического плевродеза могут осложнить последующие торакоскопические ревизии, если они потребуются.

1.3.3 Эндобронхиальные клапаны

В настоящее время для лечения ДУВ, особенно если источник утечки точно локализован в пределах определенного сегмента или доли легкого, активно развиваются бронхоскопические методики блокирования бронхов. Один из распространенных подходов заключается в установке под контролем бронхоскопа специальных односторонних эндобронхиальных клапанов (ЭБВ) в долевого или сегментарный бронх, ведущий к пораженному участку легкого. Такие клапаны

позволяют воздуху выходить из легочной ткани, но препятствуют его повторному поступлению в эту зону [7]. За счет временного прекращения вентиляции утраченного сегмента легкое в этой области спадается, утечка воздуха уменьшается, что создает условия для заживления свищевого отверстия. В исследовании Huang и соавт. [77] показано, что у пациентов с ДУВ, вызванной разрывом субплевральной буллы или бронхоплевральной фистулой культя бронха, установка 1–3 односторонних клапанов позволяла в течение нескольких дней полностью остановить утечку и удалить плевральный дренаж, общая успешность процедуры составила 72,7%. В другом исследовании Дробязгин Е.А. и соавт. [5] сообщается, что после применения эндобронхиальных клапанов более чем у 70% пациентов с ДУВ удалось полностью устранить утечку воздуха, при этом ни в процессе, ни после установки клапанов не отмечено серьезных осложнений.

1.3.4 Хирургическое вмешательство

Если консервативное лечение и малоинвазивные методы не дают эффекта, либо при развитии тяжелых осложнений (напряженный пневмоторакс, упорный ателектаз, рецидивирующая инфекция и т.д.), необходимо рассмотреть возможность прямого хирургического устранения утечки воздуха. По возможности предпочтение отдается повторному вмешательству видеоассистированным торакоскопическим доступом, что позволяет под прямым визуальным контролем обнаружить и ликвидировать источник утечки. При небольшом поверхностном дефекте на легком выполняют локальную клиновидную резекцию либо ушивание места утечки с накладением заплаты из тканевого клея или плеврального лоскута. Если утечка возникла по линии прошивания легкого от предыдущей резекции, можно попытаться наложить дополнительные швы или лигатуры на проблемный участок. Когда же окружающая легочная ткань из-за эмфиземы или воспаления имеет сниженную прочность и не держит швов, приходится выполнять расширенную резекцию (например, удаление сегмента легкого) для полного устранения зоны утечки. Если же формируется бронхоплевральная фистула культя

главного бронха и состояние пациента позволяет, то показана торакотомия с ревизией и ушиванием бронхиального свища, а также закрытие места дефекта васкуляризованным мышечным лоскутом [100, 123] либо другая сложная реконструктивная методика.

Хирургическое вмешательство позволяет радикально устранить причину утечки воздуха, однако связано с повышенным риском и травматичностью. К тому же пациенты с длительно стоящим плевральным дренажем часто находятся в состоянии гипопроотеинемии, нутритивной недостаточности и хронического воспаления, что снижает их операционную устойчивость. Кроме того, после первичной операции в плевральной полости обычно образуются более или менее выраженные спайки, повышающие сложность и опасность повторного вмешательства. Поэтому выбор времени для повторной операции является критически важным: не следует слишком рано прибегать к агрессивной хирургии, чтобы не подвергать пациента неоправданному риску, но и чрезмерное промедление, приводящее к ухудшению общего состояния, также недопустимо. Руководства Американского колледжа торакальных врачей (The American College of Chest Physicians, ACCP) [91] и Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS) [92] рекомендуют привлекать торакального хирурга для оценки ситуации уже при утечке воздуха, продолжающейся более 3–5 дней. Современный подход становится все более индивидуализированным: у пациентов с выраженными симптомами и большим объемом утечки оправдано более раннее хирургическое вмешательство, тогда как при небольшом объеме утечки и минимальной симптоматике допустимо длительное наблюдение в надежде на спонтанное закрытие свища. Если ДУВ вызвана разрывом крупной субплевральной буллы, то клиновидная резекция с наложением механического шва обычно обеспечивает надежную ликвидацию утечки. Однако при диффузной буллезной эмфиземе с множественными микросвищами простое ушивание не позволит устранить все источники утечки. В таких случаях прибегают к плевральной абразии (протирацию плевры марлевым тампоном) или частичной плеврэктоми

для создания обширных плевральных сращений, призванных закрыть остаточные полости и таким образом остановить утечку воздуха.

1.4 Применение хирургических герметиков при длительной утечке воздуха

Хирургические герметики представляют собой материалы, которые при нанесении на поврежденную поверхность легкого быстро схватываются и прочно приклеиваются к ней, образуя плотный барьер для выхода воздуха. Их основная роль заключается в обеспечении дополнительной герметичности на участках хрупких тканей или там, где наложение швов затруднено, что способствует более быстрому заживлению и компенсирует ограничения механического ушивания. Таким образом, применение герметиков направлено на снижение частоты и продолжительности ДУВ за счет ликвидации утечки в ее источнике [22]. Идеальный герметик для легкого должен обладать следующими свойствами [39]:

1. Быстро полимеризоваться и надежно адгезировать к влажной поверхности ткани, образуя прочный газонепроницаемый слой;
2. Обладать хорошей биосовместимостью и биоразлагаемостью, не оставляя в организме длительно сохраняющихся инородных материалов и не вызывая выраженной воспалительной реакции;
3. Иметь механические свойства, схожие с легочной тканью, и сохранять герметичность при ее естественных дыхательных движениях;
4. Быть удобным в применении для хирурга и легко наноситься в операционной.

1.4.1 Основные виды герметиков и их клиническое применение

Одним из первых средств для герметизации легочных утечек стал фибриновый клей. Он содержит человеческий фибриноген и тромбин, которые имитируют завершающую стадию каскада свертывания крови, формируя сетчатый гель из фибрина. Фибриновый клей обладает отличной биосовместимостью и полностью резорбируется в организме. Ряд клинических исследований

продемонстрировал, что профилактическое применение фибринового клея во время операции уменьшает частоту ДУВ и сокращает длительность плеврального дренирования. Так, в рандомизированном исследовании Porrello и соавт. [120] с участием 189 пациентов, перенесших лобэктомию, было показано, что использование фибринового клея вдоль линии прошивания легкого снизило частоту ДУВ до 1,1% (в контрольной группе — 8,1%) и существенно сократило среднюю длительность госпитализации. В работе Cho и соавт. [33] у 20 пациентов с упорной послеоперационной утечкой воздуха фибриновый клей применялся как лечебное средство: у 18 пациентов после нанесения клея утечка прекратилась практически мгновенно. Однако эффективность фибринового клея имеет и ограничения: он довольно дорог, а при высокоскоростной утечке одного слоя фибрина может оказаться недостаточно для полной герметизации. Кроме того, поскольку компоненты клея получают из плазмы крови человека, несмотря на вирусную инактивацию, полностью исключить риск передачи патогенов невозможно.

Синтетические гидрогели на основе полиэтиленгликоля (PEG) — еще одна популярная группа герметиков. Коммерческими представителями являются, например, Progel (компания Neomend, состоит из PEG и человеческого альбумина) и PleuraSeal (компания Covidien, полностью синтетический состав на основе PEG). Эти материалы способны быстро отверждаться (сшиваться) при температуре тела, образуя мягкий эластичный гидрогелевый слой. Они обладают высокой адгезией к тканям и вызывают относительно слабую воспалительную реакцию. В исследовании Mortman и соавт. [86] с участием 2670 пациентов было показано, что применение Progel в сравнении с фибриновым клеем достоверно сокращает продолжительность пребывания в стационаре и снижает стоимость лечения. Однако в более раннем многоцентровом РКИ (Рандомизированные контролируемые исследования), оценивавшим эффективность герметика PleuraSeal, отмечено, что хотя применение этого гидрогеля значительно повышало частоту успешной интраоперационной герметизации, влияние на длительность госпитализации статистически значимо не прослеживалось [110].

Герметики на основе цианакрилатных клеев отличаются чрезвычайно высокой адгезионной способностью и ультрабыстрым схватыванием, мгновенно склеивая разрезы легкого. После полимеризации цианакрилатный клей образует соединение, которое выдерживает высокое внутрилегочное давление, не допуская утечки воздуха. В эксперименте da Silva и соавт. [48] на модели частичной резекции легкого у животных было показано, что при сверхфизиологических уровнях вентиляционного давления использование цианакрилатного клея обеспечивает лучшую герметичность по сравнению с ручным швом или прошиванием механическим швигателем. Тем не менее традиционные цианакрилатные составы характеризуются недостаточной биосовместимостью. Во время полимеризации они выделяют тепло, а продукты их деградации токсичны, что может вызывать выраженную реакцию инородного тела с развитием гранулем и даже некрозом окружающих тканей. В исследовании Petter-Puchner и соавт. [21] на животной модели сравнивали заживление разреза легкого под фибриновым и цианакрилатным клеем. Обнаружено, что цианакрилат вызывает массивную нейтрофильную инфильтрацию и гранулематозную реакцию со стороны макрофагов, причем сам клей длительно остается невсосавшимся, напротив, фибриновый клей полностью резорбировался за несколько недель, индуцируя лишь минимальное воспаление. В попытке устранить эти недостатки разработаны цианакрилатные клеи нового поколения с добавлением мономеров типа метилметакрилата (ММА), которые уменьшают экзотермичность реакции полимеризации и повышают эластичность материала. В настоящее время усовершенствованный препарат Glubran 2, созданный на основе модифицированного цианакрилата, имеет европейский сертификат CE и разрешен для применения внутри организма [59, 72].

В распоряжении клиницистов имеется множество типов герметизирующих материалов: биологического происхождения (фибриновый клей, коллагеновые или целлюлозные заплатки) и синтетического (различные полимерные гидрогели и клеи). Согласно систематическому обзору Cochrane, проведенному Belda-Sanchís и соавт. [121], интраоперационное использование герметиков позволяет уменьшить

частоту послеоперационной утечки воздуха и сократить время стояния плеврального дренажа, однако отсутствуют убедительные доказательства, что это стабильно сокращает длительность госпитализации, поэтому не рекомендуется рутинное применение герметиков исключительно для уменьшения сроков стационара. Вместе с тем, синтетические полимерные герметики как более новое поколение адгезивных материалов демонстрируют определенные преимущества в снижении риска ДУВ. В метаанализе McGuire и соавт. [95], охватывавшем 19 РКИ (всего 2537 пациентов), установлено, что применение полимерных герметиков достоверно снижает общую частоту ДУВ ($OR \approx 0,55$; 95% ДИ 0,35–0,87) и в среднем сокращает длительность госпитализации примерно на 1 день.

Для пациентов группы высокого риска либо при отдельных операциях с ожидаемой высокой вероятностью утечки экспертное сообщество рекомендует выборочное применение герметиков. В частности, по данным опроса Delphi, проведенного Европейским обществом торакальных хирургов (ESTS), у пациентов высокого риска, если к концу операции сохраняется выраженная утечка воздуха, применение герметика способствует снижению частоты ДУВ, ускоряет удаление плеврального дренажа и уменьшает расходы. Особенно отмечалось, что при операциях, сопряженных с частым возникновением утечек (например, редуцирующая операция легких, плеврэктомия), интраоперационное использование герметика является практически обязательной превентивной мерой [68]. Исходя из имеющихся данных, оптимальной стратегией считается адресное профилактическое применение герметизирующего материала при обнаружении во время операции явных мест утечки (III степень по классификации Macchiarini) вместо рутинного использования герметиков у всех пациентов. Такой подход доказал свою эффективность в уменьшении ранних утечек воздуха и, соответственно, снижении вероятности развития ДУВ.

1.4.2 Новейшие методы герметизации утечек воздуха

В попытке преодолеть ограничения традиционных материалов, в последние годы ведутся разработки множества инновационных герметиков. Эти передовые средства опираются на достижения биоинженерии и материаловедения и призваны имитировать механические и регенеративные свойства живых тканей, добиваясь более эффективной герметизации дефектов легкого.

Pinezich и соавт. [89] разработали гидрогелевую пену с альвеолярноподобной структурой: материал выполнен в виде пористой пены, напоминающей легочные альвеолы, и обогащен биологически активными пептидами внеклеточного матрикса легкого. Этот биомиметический материал по механическим свойствам близок к легочной паренхиме, быстро приклеивается к ткани и не проявляет значимой цитотоксичности. *In vitro* показано, что он стимулирует макрофаги высвобождать факторы, способствующие регенерации тканей. В опытах на животных новый материал эффективно герметизировал дефекты легкого и восстанавливал функцию поврежденного участка.

Другой перспективный подход — светополимеризуемые гидрогели. Gasek и соавт. [55] предложили состав на основе метакрилатного альгината и метакрилоил-гелатина с добавлением допамина для повышения адгезивности. Жидкий преполимер наносят на область дефекта и *in situ* отверждают (полимеризуют) с помощью светового излучения, используя уже одобренный FDA фотохимический инициатор. В результате формируется гидрогелевая заплатка, плотно прилегающая к поверхности раны. Эксперименты показали, что такой гидрогель легко наносится, не вызывает заметных побочных эффектов и обеспечивает надежную герметизацию утечки как на изолированных органокомплексах (трахея), так и в модели травмы легкого у животных.

Даже клеточные технологии начинают находить применение при трудноразрешимых ДУВ. Marcelo F. Jiménez и соавт. [38] в пилотном клиническом исследовании I/II фазы продемонстрировали, что имплантация аутологичных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга в линию шва после резекции

легкого позволила снизить медиану продолжительности утечки воздуха до 0 дней, при этом серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

Хотя описанные новшества демонстрируют многообещающие результаты, большинство из них находятся пока на стадии доклинических исследований или ранних клинических испытаний. Их долговременная безопасность и эффективность требуют подтверждения в рамках масштабных исследований, прежде чем они смогут прочно войти в клиническую практику.

1.5 Использование коллагеновых заплат в восстановлении тканей и герметизации легочных утечек

Коллагеновая заплата это резорбируемый биоматериал из очищенного животного коллагена, подвергнутого перекрестному сшиванию, она отличается высокой биосовместимостью и биоразлагаемостью, не обладает токсичностью и слабо иммуногенна после имплантации [2, 45]. К распространенным коммерческим продуктам этого типа относятся, например, коллагеновая губка из лошадиных сухожилий, нагруженная факторами свертывания человека (фибриногеном и тромбином) под названием TachoSil, а также эластичная губчатая пластина из бычьего коллагена с покрытием из активного клея на основе четырехрукавного полиэтиленгликоля (NHS-PEG) — препарат Hemopatch.

TachoSil, относящийся к герметизирующим заплатам третьего поколения, представляет собой губчатую пластинку из коллагена, на одну из сторон которой (желтого цвета) нанесены высушенные фибриноген и тромбин человека. При соприкосновении этой активной поверхности с влажной тканью компоненты растворяются и запускают финальную стадию каскада свертывания: фибриноген превращается в мономеры фибрина, которые полимеризуются с образованием стабильного сгустка. Благодаря этому достигается как гемостаз, так и герметизация дефекта.

Hemopatch производится по специальной технологии из бычьего дермального коллагена, он имеет мягкую, очень тонкую и эластичную губчатую

структуру, одна из сторон которой покрыта клеевым слоем на основе четырехрукавного NHS-PEG. При контакте с тканевой жидкостью этот клейкий слой активируется и за считанные секунды вступает в прочную ковалентную связь с поверхностью ткани.

Коллагеновые заплатки обладают гибкостью и способностью плотно прилегать к неровной поверхности легкого, а также достаточной механической прочностью и вязкоупругостью, чтобы сформировать на поверхности легкого газо- и водонепроницаемый барьер [94]. Их губчатая коллагеновая матрица способна адсорбировать и концентрировать тромбоциты, активируя каскад свертывания и способствуя быстрому образованию фибринового сгустка, который заполняет раневой дефект и осуществляет первичную герметизацию. Таким образом, коллагеновая заплатка служит одновременно механической заплаткой для закрытия дефекта в легком и биологически активным клеевым покрытием, которое уже во время операции надежно препятствует выходу воздуха через разрыв в легочной ткани.

В отличие от инертных синтетических материалов, коллагеновая заплатка обладает биологически активной поверхностью, способной стимулировать процессы заживления тканей. Она выполняет роль трехмерного каркаса, на котором постепенно организуется регенерация собственной ткани организма. После наложения заплатки на область утечки репаративные клетки организма мигрируют на поверхность и внутрь коллагеновой матрицы, заселяя ее и пролиферируя.

В экспериментальном исследовании Tsubokawa и соавт. [74] на животных было показано, что после покрытия дефекта легкого заплаткой TachoSil уже через несколько дней в толщу заплатки со стороны плеврального дефекта проникает множество воспалительных клеток, а поверхность заплатки быстро покрывается новыми мезотелиальными клетками. Затем внутрь коллагеновой губки вырастают миофибробласты и новообразованные капилляры, заполняя ее структуру, исходный коллагеновый матрикс постепенно деградирует и резорбируется, а на его месте формируется новая грануляционная ткань, которая окончательно закрывает

дефект плевры. При этом окружающая легочная ткань не повреждается, а процесс заживления ограничен областью заплаты. Примерно через 6–8 недель коллагеновая заплата полностью рассасывается, а на ее месте остается плотный рубец из вновь образованных коллагеновых волокон. В исследовании Fujii и соавт. [70], применявших коллагеновую заплату Integran, установлено, через 2 года после ее наложения на легкое область бывшего дефекта плевры покрыта плотной рубцовой тканью, при гистологическом исследовании отмечаются лишь единичные воспалительные клетки и фибробласты.

Благодаря удалению основных антигенных компонентов при изготовлении животного коллагена, имплантация таких заплат вызывает лишь минимальную воспалительно-иммунную реакцию [45]. Это создает благоприятные условия для регенерации ткани и предотвращает выраженное отторжение инородного материала. В отличие от неразлагающихся синтетических имплантов, коллагеновая заплата после выполнения своей функции постепенно деградирует и полностью исчезает из организма, не оставляя твердых остатков или отложений кальция. Таким образом, она не приводит к длительному снижению эластичности легкого и плевры. Кроме того, если в будущем понадобится повторное хирургическое вмешательство в зоне ранее наложенной заплаты, местные ткани останутся мягкими и податливыми, без массивных грубых рубцово-спаечных изменений, что облегчает реоперацию и снижает ее риск. Европейское многоцентровое проспективное исследование Lombardo и соавт. [73] (621 пациент) подтвердило высокую эффективность и безопасность применения заплаты Nemoratch: успешная герметизация утечки или гемостаз были достигнуты в 99,8% случаев, частота связанных неблагоприятных явлений составила около 10%, при этом серьезных осложнений не зарегистрировано.

В настоящее время коммерческие коллагеновые заплаты получили широкое применение в торакальной хирургии для профилактики и лечения утечек воздуха, и их эффективность демонстрируется во многих исследованиях. В метаанализе, включившем 6 РКИ (921 пациент) [64], показано, что по сравнению со стандартными методами (простое ушивание, прошивание механическим

сшивателем или электрокоагуляцией) применение коллагеновой заплаты TachoSil во время операции сокращает среднюю продолжительность послеоперационной утечки воздуха примерно на 3,3 дня, уменьшает время дренирования плевральной полости приблизительно на 2 дня, снижает длительность госпитализации почти на 2 дня, а риск развития ДУВ (утечки >5 дней) снижается на 43% (RR = 0,57, p = 0,02). В европейском многоцентровом РКИ Marta и соавт. [60] было подтверждено, что по сравнению с одним только ушиванием применение заплаты TachoSil достоверно сокращает длительность утечки воздуха (p = 0,03) и снижает выраженность интраоперационной утечки (по шкале Macchiarini, p = 0,042), кроме того, медиана времени до удаления плеврального дренажа в группе с заплатой составила 4 дня по сравнению с 5 днями в контрольной группе (p = 0,054). Одноцентровое исследование Anegg и соавт. [65] также продемонстрировало, что у пациентов, которым применялась TachoSil, частота послеоперационных утечек воздуха, длительность дренирования и пребывания в стационаре были ниже, чем в контрольной группе без заплаты.

Наибольшую пользу профилактическое применение коллагеновых заплат приносит пациентам с факторами высокого риска ДУВ. В исследовании Rena и соавт. [30] у пациентов с ХОБЛ и неполным междолевым разделением (сращениями) было показано, что применение электрокоагуляции для рассечения междолевой щели с последующим наложением заплаты TachoSil на линию деления снизило частоту послеоперационной утечки воздуха с 96% (в контрольной группе) до 55% (p = 0,03), средняя длительность утечки сократилась с 4,3 до 1,6 дней, также достоверно уменьшились длительность дренирования и срок госпитализации. В проспективном РКИ Bachmann и соавт. [98] сравнили синтетическую полигликолевую (PGA) сетчатую заплату и коллагеновую заплату TachoSil для герметизации утечки воздуха из легкого, установлено, что оба материала эффективно снижают частоту ДУВ, достоверных различий между группами не выявлено.

Итак, коллагеновые заплаты, обладая превосходной герметизирующей способностью и одновременно стимулируя регенерацию тканей, занимают особое

важное место в профилактике и лечении ДУВ. Рациональное применение коллагеновых заплат в периоперационном ведении позволяет существенно снизить частоту развития ДУВ, сократить длительность стояния плеврального дренажа и сроки госпитализации, а также улучшить общие результаты лечения пациентов.

1.6 Использование экспериментальных моделей для изучения утечек воздуха из легких

Этические и технические ограничения делают затруднительным проведение контролируемых исследований ДУВ непосредственно на пациентах. Поэтому экспериментальные модели на животных играют незаменимую роль в изучении механизма формирования ДУВ и в оценке эффективности новых методов ее профилактики и лечения [119]. В экспериментах удается в воспроизводимых условиях смоделировать развитие ДУВ и испытать различные вмешательства для ее устранения, анализируя их эффективность и безопасность.

На практике применяются два основных типа моделей: на изолированном (эксплантированном) легком и на живом организме (*in vivo*).

1.6.1 Модели на изолированном легком (*ex vivo*)

Ex vivo модели обычно используют свежие легкие крупных млекопитающих (например, свиньи или овцы). Легкое интубируют, соединяя с искусственной трахеей, и помещают в герметичный бокс, имитирующий плевральную полость. С помощью аппарата ИВЛ проводят вентиляцию легкого с заданными параметрами, что позволяет при различных уровнях давления в дыхательных путях наблюдать возникновение утечек воздуха на поверхности легкого [107].

Как правило, экспериментатор наносит на легкое стандартизированное повреждение (например, разрез определенной длины или выполняет клиновидную резекцию участка легкого) для моделирования послеоперационного дефекта, через который может происходить утечка воздуха. Преимуществом *ex vivo* моделей

является высокая степень контролируемости и воспроизводимости условий. Исследователь может точно задавать параметры вентиляции (давление, объем, частоту дыхания и т.д.), последовательно имитируя как условия положительного давления (характерные для интраоперационного периода при ИВЛ), так и отрицательного внутри грудной полости (как при самостоятельном дыхании после операции).

В работе Eckert и соавт. [107] описана *ex vivo* модель на легких свиньи, позволяющая воспроизводить как условия положительного, так и отрицательного давления. Было установлено, что при отрицательном давлении (имитирующем самопроизвольное дыхание после операции) частота возникновения утечки воздуха и ее объем значительно выше, чем при положительном давлении (имитирующем ИВЛ во время операции). Этот результат подтвердил, что более высокое отрицательное давление в плевральной полости способно удлинять и усиливать послеоперационную утечку воздуха.

Ex vivo модели широко применяются для сравнительной оценки различных методик и материалов герметизации применительно к раннему послеоперационному периоду. В стандартизированных условиях можно сравнить, например, эффективность различных сшивающих аппаратов для ушивания легкого или протестировать новый клей на способность немедленно уменьшать объем утечки воздуха. Так, в эксперименте Suzuki и соавт. [57] на модели клиновидной резекции изолированного легкого свиньи сравнивали стандартное ручное ушивание с двойным рядом скрепок при механическом сшивании. При давлении 30 см вод. ст. двойной ряд скрепок обеспечил полную герметизацию в 90% образцов, тогда как одиночный ручной шов — лишь в 20% ($p = 0,007$). В другом исследовании Kalverkamp и соавт. [61] на *ex vivo* модели разреза легкого кролика испытывали новый синтетический клей под названием VIVO. Установлено, что остаточный поток утечки после применения клея VIVO был значительно ниже, чем после ушивания полипропиленовым швом или наложения фибриновой заплаты (около 31 мл/мин против 127 мл/мин и 114 мл/мин соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, модели *ex vivo* просты в реализации, наглядны и хорошо подходят для быстрого сравнительного скрининга множества вариантов герметизации. Однако они имеют и свои ограничения: изолированное легкое лишено кровообращения и способности к заживлению, поэтому прекращение утечки при тестировании материалов достигается исключительно механическим путем. Эти модели не учитывают важные аспекты, присущие живому организму, такие как воспалительная реакция, процесс репарации тканей, постепенная резорбция герметика и другие долгосрочные эффекты.

1.6.2 Модели на живых животных (*in vivo*)

In vivo модели подразумевают воспроизведение ДУВ на живых лабораторных животных, что позволяет исследовать течение этого состояния и отрабатывать подходы к его лечению в условиях, приближенных к реальным. Главное преимущество таких моделей — возможность воссоздать настоящую физиологическую среду грудной полости, включая полноценный кровоток, дыхательные движения и естественные процессы заживления тканей. Это дает возможность всесторонне оценивать не только непосредственную эффективность, но и биосовместимость и долговременные результаты применения новых методов герметизации [84].

В исследованиях используются различные виды животных от мелких грызунов до крупных млекопитающих. Мыши и крысы недороги и просты в содержании, их часто применяют для первоначальной оценки биосовместимости герметиков и способности тех останавливать утечку воздуха. Кролики и собаки, обладая размерами легких и строением дыхательной системы промежуточными между грызунами и человеком, позволяют отрабатывать методики герметизации на более сопоставимом материале. Свины и овцы, чьи легкие схожи с человеческими по анатомии и физиологии, считаются оптимальными моделями для испытания новых технологий герметизации перед их внедрением в клинику.

На сегодняшний день *in vivo* модели широко используются для проверки эффективности самых разных хирургических приемов и инновационных материалов для герметизации утечек воздуха. Эксперименты на животных позволяют убедиться, насколько успешно модифицированные хирургические методики снижают утечки, а также служат важным этапом в трансляции новых методов герметизации из лаборатории в клиническую практику. Например, в исследовании Da Silva и соавт. [48] на модели частичной резекции легкого у собак сравнивались различные способы ушивания культи бронха и применения герметиков. Установлено, что при высоком давлении в дыхательных путях нанесение медицинского цианакрилатного клея на культю бронха значительно снижало объем утечки воздуха и обеспечивало герметичность при давлении, превышающем физиологические уровни, лучше по сравнению с традиционным ручным швом или прошиванием сшивающим аппаратом.

В последние годы многочисленные новые герметизирующие материалы продемонстрировали высокую эффективность в опытах на животных. Yanagihara и соавт. [62] разработали клей на основе рыбьего желатина (ApGltN) и испытали его на модели дефекта легкого у свиньи. Обнаружено, что давление разрыва (максимальное давление, выдерживаемое герметизацией до возобновления утечки) при использовании ApGltN составило около 69 см вод. ст., что существенно выше аналогичного показателя для фибринового клея (43 см вод. ст.; $p < 0,05$). Гистологически показано, что клей ApGltN прочно пристает к поверхности плеврального дефекта. Hermans и соавт. [109] синтезировали функционализированный клей на основе полиоксазолина (NHS-POx) в виде адгезивной наклейки и проверили его в модели острой утечки воздуха у овцы. Полученные результаты показали превосходный ранний герметизирующий эффект: в течение первых 3 часов после нанесения медианный поток утечки воздуха в группе с наклейкой составлял лишь 7 мл/мин, тогда как в контрольной группе — 367 мл/мин ($p = 0,036$). Кроме того, среднее давление разрыва легкого в области наложения наклейки увеличилось почти вдвое по сравнению с контролем (33 см вод. ст. против 19 см вод. ст.). Разработанный Pinezich и соавт. [89]

высокоэластичный альвеолоподобный гидрогелевый герметик затвердевает и приклеивается к месту дефекта за 60 секунд, практически полностью восстанавливая нормальную вентиляцию поврежденного легкого — это продемонстрировано на моделях тяжелых дефектов легкого у крыс и свиней. Примечательно, что этот гидрогель позволял добиться полной герметизации крупного дефекта без наложения швов и в течение 14 дней наблюдения не вызывал развития пневмоторакса или других побочных эффектов. Появляются и тканеинженерные подходы: Kanzaki и соавт. [31] разработали методику использования пласта аутологичных дермальных фибробластов (биоискусственная плевро) для покрытия поверхности дефекта легкого. Эксперименты на животных и первые клинические пробы показали, что такой клеточный пласт плотно прирастает к месту утечки и герметизирует ее, в зоне имплантации в течение нескольких недель формируется новая плевро, при этом признаков иммунологического отторжения не отмечено.

In vivo модели ценны не только для проверки эффективности герметизации, но и для оценки безопасности материалов и реакции организма. В отличие от ex vivo условий, у живых животных после нанесения герметика разворачивается воспалительная реакция, происходит резорбция материала и заживление тканей, что позволяет оценить биосовместимость герметизирующего средства и его отдаленные эффекты. В исследовании Lee и соавт. [81] на модели дефекта плевры у крыс сравнивали три широко используемых герметизирующих материала по выраженности вызванных плевральных сращений и воспалительной реакции. Отмечено, что рассасывающийся клей на основе PEG-альбумина вызвал минимальные плевральные спайки и слабое воспаление, фибриновый клей — умеренные, тогда как нерассасывающаяся сетчатая заплатка из полигликолевой кислоты (PGA) привела к наиболее выраженному спаечному процессу и хроническому воспалению. Новейшие биоразлагаемые материалы демонстрируют хорошую биосовместимость и полную резорбцию в экспериментах на животных. Так, вышеупомянутый клей ApGln (Yanagihara и соавт. [62]) в модели утечки воздуха у крыс полностью рассосался в течение 8–12 недель. По сравнению с

традиционной фибриновой заплатой в области герметизации ApGltн наблюдалось значительно меньшее скопление нейтрофилов и лимфоцитов, а по биохимическим анализам крови не выявлялось каких-либо аномальных изменений воспалительных маркеров.

Экспериментальные модели предоставляют ценную информацию для совершенствования профилактики и лечения ДУВ. Однако в настоящее время различные исследования используют разнородные модели, отличающиеся по видам животных, характеру нанесенного повреждения и критериям оценки результатов, вследствие чего пока не существует единого стандарта модели ДУВ [84]. Необходимо развитие стандартизированной модели ДУВ на животных и унифицированных методик оценки результатов исследований. Только после тщательных испытаний на животных, подтвердивших безопасность и эффективность нового метода герметизации, его можно внедрять в клиническую практику, что позволит на практике улучшить профилактику и лечение послеоперационных утечек воздуха.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая схема и дизайн исследования

Цель данного исследования разработать и апробировать новый улучшенный комбинированный клеевой герметик, чтобы повысить эффективность лечения послеоперационной утечки воздуха из легкого и снизить частоту ДУВ после операции VATS на легких.

В соответствии с этой целью общий план исследования был разделен на ретроспективное клиническое исследование и проспективные эксперименты на животных, и включал пять основных этапов (рисунок 1):

Первый этап: была сформулирована общая концепция исследования, обоснованы рабочие гипотезы, определены цели и задачи, выбран предварительный методологический подход. На основе всестороннего анализа литературы было подтверждено, что задуманный план исследования технически осуществим на базе торакального хирургического отделения Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского университета и на Научно-технологическом парке биомедицины Сеченовского университета.

Второй этап: проведено ретроспективное когортное клиническое исследование. Пациенты были разделены на две группы с развитием ДУВ и без такового в зависимости от того, возникла ли у них после операции длительная утечка воздуха через плевральный дренаж. С помощью логистического регрессионного анализа были выявлены факторы риска развития ДУВ, кроме того, сравнивались различия между группами по длительности госпитализации, времени нахождения дренажа в плевральной полости и частоте осложнений. На основе многофакторного анализа была построена прогностическая номограмма для оценки риска ДУВ в предоперационном периоде.

Третий этап: проведен эксперимент *ex vivo* на изолированных легких свиньи. Была создана модель утечки воздуха на изолированном легком, позволяющая оценить эффективность устранения утечки тремя различными видами клеевых

герметиков – при их применении как самостоятельно, так и в сочетании с коллагеновой заплатой. В результате эксперимента был выбран оптимальный вариант герметизации дефекта легкого.

Четвертый этап: выполнен эксперимент *in vivo* на легких кролика. В ходе этого этапа проверена эффективность выбранной оптимальной стратегии герметизации по сравнению с применением одного лишь клеевого герметика для закрытия дефекта легкого, а также оценена биосовместимость и безопасность разработанного клеевого материала в организме кролика.

Пятый этап: осуществлен комплексный анализ всех полученных данных, сформулированы выводы исследования и разработаны практические рекомендации.



Рисунок 1 – Общая схема и дизайн исследования

2.2 Сбор и анализ клинических данных

2.2.1 Объекты исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование. В анализ включены данные пациентов, последовательно поступавшие в отделение торакальной хирургии Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского университета и перенесшие видеоторакоскопическое вмешательство (ВАТС) на легких в период с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г.

Критерии включения и невключения были следующими:

Критерии включения:

1. Выполнение видеоторакоскопического вмешательства на легких.
2. Возраст пациента ≥ 18 лет.
3. Наличие полной медицинской документации.

Критерии невключения:

1. Конверсия доступа в торакотомию.
2. Наличие в предоперационном периоде заболеваний системы крови, иммунной системы либо отклонений гемограммы неясной этиологии.
3. Проведение неoadьювантной противоопухолевой терапии (лучевая терапия, химиотерапия).

2.2.2 Клинический протокол ведения пациентов

Всем пациентам, соответствовавшим критериям включения, были выполнены видеоторакоскопические вмешательства по поводу заболеваний легких. Спектр операций включал все виды анатомических резекций, плеврэктомию, декортикацию легкого, атипичные (неанатомические) резекции и др. Предоперационное обследование подтверждало отсутствие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению. Во время операции при необходимости неполностью разделенные междолевые щели легкого и небольшие

бронхиальные ветви пересекались с помощью линейного сшивающего аппарата, а при злокачественных новообразованиях легкого выполнялась выборочная или системная лимфаденэктомия в соответствии с рекомендациями NCCN. После резекции участка легкого проводилась проба на утечку воздуха (проба водяного затвора), все выявленные места утечка воздуха ушивались. Во время операции не применялись какие-либо биологические клеи или дополнительные гемостатические материалы.

После операции пациента экстубировали в операционной, затем переводили в обычную палату торакального отделения. Дренирование плевральной полости осуществлялось пассивным методом (без активной аспирации). В послеоперационном периоде пациенты выполняли стандартные дыхательные упражнения. Палату дважды в день (утром и вечером) обходил лечащий врач, который регистрировал наличие или отсутствие выхода воздуха через плевральный дренаж. Критериями удаления плеврального дренажа служили: отсутствие утечки воздуха, объем отделяемого менее 200 мл за последние 24 часа, и рентгенологически подтвержденное полное расправление легкого.

2.2.3 Сбор данных

Были собраны клинические данные, относящиеся к трем этапам: дооперационному, интраоперационному и послеоперационному.

Дооперационные данные: возраст, пол, курение в анамнезе, индекс массы тела (ИМТ), показатели функции легких, основные сопутствующие заболевания (в том числе сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и др.), оценка одышки по шкале mMRC и класс по шкале ASA.

Интраоперационные данные включают вид хирургического вмешательства (анатомическая резекция легкого, плеврэктомия, декорткация плевры, атипичная резекция, и в том числе комбинированные), анатомическая локализация резекции, общая длина линий механического шва (степлерного шва) при резекции,

продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери, наличие плевральных сращений, количество дренажей, установленных в плевральную полость.

Послеоперационные данные: наличие утечки воздуха в течение 1–3-х, 4–5-х, 6–7-х и 8–9-х суток после операции; развитие послеоперационного пневмоторакса; развитие дыхательной недостаточности; суточный объем плеврального отделяемого; срок удаления плеврального дренажа; длительность утечки воздуха; основные послеоперационные осложнения (например, эмпиема плевры, пневмония, раневая инфекция); общая продолжительность стационарного лечения.

Дополнительно, по данным лабораторных исследований, были получены значения воспалительных показателей до и после операции – уровень С-реактивного белка (СРБ), количество лейкоцитов и концентрация гемоглобина (дооперационные показатели брались из анализа, выполненного в течение недели перед операцией, послеоперационные – из ближайшего анализа после операции).

2.2.4 Общая характеристика пациентов

В исследование включены 110 пациентов, удовлетворявших критериям, из них 53 мужчины и 57 женщин. В зависимости от возникновения послеоперационной длительной утечки воздуха из легкого пациенты для сравнительного анализа были разделены на группу с ДУВ и группу без ДУВ. ДУВ определяли как сохраняющуюся утечку воздуха через плевральную дренажную систему в течение ≥ 5 суток после операции. В нашей когорте у 29 пациентов (26,36%) послеоперационная утечка воздуха продолжалась ≥ 5 дней и, таким образом, они составили группу с ДУВ. Медиана возраста всех пациентов составила 55,5 года (Q1 – 42,0; Q3 – 64,75; диапазон 20–83 года). Доля женщин – 51,8%. Средний ИМТ пациентов равнялся 26,15 кг/м². История курения отмечена у 40 пациентов (36,36% выборки).

Для сравнения демографических и поведенческих характеристик между группами ДУВ и без ДУВ количественные переменные проверяли на нормальность

распределения. Категориальные переменные сравнивали по группам методом χ^2 . Результаты приведены в таблице 1. Различий между группами по возрасту, полу, категориям ИМТ и статусу курения не выявлено (все $p > 0,05$).

Таблица 1 – Демографические показатели и характеристики образа жизни пациентов

Параметры	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Возраст, М (Q1; Q3)	55,50 (42,00; 64,75)	55,00 (41,00; 64,00)	58,00 (44,00; 67,00)	Z = - 0,53	0,594
Пол, n (%)				$\chi^2 = 0,20$	0,656
Мужской	53 (48,18)	38 (46,91)	15 (51,72)		
Женский	57 (51,82)	43 (53,09)	14 (48,28)		
ИМТ, n (%):				$\chi^2 = 3,14$	0,208
< 18,5	7 (6,36)	7 (8,64)	0 (0,00)		
18,5–23,9	34 (30,91)	23 (28,40)	11 (37,93)		
≥ 24	69 (62,73)	51 (62,96)	18 (62,07)		
Статус курильщика, n (%)				$\chi^2 = 2,42$	0,120
Никогда не курил	70 (63,64)	55 (67,90)	15 (51,72)		
Курение в анамнезе или в настоящее время	40 (36,36)	26 (32,10)	14 (48,28)		

2.2.5 Характеристики пациентов с учетом сопутствующих заболеваний

Были проанализированы основные фоновые заболевания и важные сопутствующие состояния в анамнезе пациентов: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет, перенесенные ранее злокачественные опухоли, наличие дыхательной недостаточности до операции, артериальная гипертензия и др. Наличие или отсутствие каждого из этих состояний учитывалось как бинарная переменная. Методом χ^2 сравнивали частоту каждого из перечисленных заболеваний в группах с ДУВ и без ДУВ, чтобы оценить влияние сопутствующей патологии на развитие ДУВ. Результаты приведены в таблице 2. Согласно анализу, в группе ДУВ значительно чаще встречалась сопутствующая ХОБЛ по сравнению с группой без ДУВ (31,03% против 3,70%; $p < 0,001$). Частота других фоновых заболеваний – таких как сахарный диабет, онкологические заболевания в анамнезе, артериальная гипертензия – статистически значимо не различалась между группами. Доля пациентов с дыхательной недостаточностью

перед операцией была выше в группе ДУВ (31,03% против 16,05%), однако разница не достигла статистической значимости ($p = 0,083$).

Таблица 2 – Распределение пациентов по сопутствующим заболеваниям

Параметры	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
ХОБЛ, n (%)	12 (10,91)	3 (3,70)	9 (31,03)	$\chi^2 = 13,72$	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	13 (11,82)	9 (11,11)	4 (13,79)	$\chi^2 = 0,00$	0,961
Злокачественное новообразование, n (%)	45 (40,91)	32 (39,51)	13 (44,83)	$\chi^2 = 0,25$	0,617
Дыхательная недостаточность, n (%)	22 (20,00)	13 (16,05)	9 (31,03)	$\chi^2 = 3,00$	0,083
Гипертоническая болезнь, n (%)	52 (47,27)	36 (44,44)	16 (55,17)	$\chi^2 = 0,99$	0,321

2.2.6 Предоперационные обследования и функциональная оценка

Далее были проанализированы результаты предоперационных обследований и функциональных оценок пациентов, чтобы определить, различалось ли исходное состояние пациентов в группах. В числе объективных предоперационных показателей рассматривались: показатели общего и биохимического анализа крови концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, уровень СРБ. Эти значения брались из последнего перед операцией планового анализа (не более чем за неделю до вмешательства). Что касается функции легких, учитывался процент форсированного объема выдоха за 1 секунду от должного (ОФВ1, % от нормы) по данным спирометрии. Пациенты, которым спирометрия не проводилась, для анализа были отнесены в категорию не измерено, чтобы избежать систематической ошибки, связанной с отсутствием данных. Класс ASA (по шкале Американского общества анестезиологов) определялся анестезиологом перед операцией и отражал общий соматический статус пациента (в данной выборке – преимущественно ASA I–II). Степень одышки по модифицированной шкале mMRC (от 0 до 4) определялась пациентом перед операцией, большинство пациентов имели невысокие значения (0–2). Для целей анализа в статистике классы ASA были

сгруппированы как I и II, а баллы mMRC – сгруппированы как 0, 1 или 2 (в нашей выборке не было пациентов с mMRC > 2).

Распределение показателей предоперационных обследований и функционального статуса в обеих группах представлено в таблице 3. Как видно из таблицы, дооперационные лабораторные показатели системного воспаления (гемоглобин, лейкоциты, СРБ), функция дыхания (ОФВ1) и степень одышки (mMRC) были схожими у пациентов двух групп ($p > 0,05$ для всех этих показателей). Однако распределение классов ASA статистически значимо отличалось: в группе ДУВ доля пациентов с классом ASA II была значительно выше (62,07% против 38,27%; $p = 0,027$), в то время как доля пациентов с классом ASA I была, соответственно, ниже (37,93% против 61,73%; $p = 0,046$).

Таблица 3 – Предоперационные лабораторные и функциональные показатели у пациентов

Параметры	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Гемоглобин, М (Q ₁ , Q ₃)	129,0 (115,0; 139,0)	131,0 (114,75; 145,25)	124,0 (117,0; 135,0)	Z = -1,21	0,225
Лейкоциты, М (Q ₁ , Q ₃)	7,71 (5,85; 12,56)	7,34 (5,62; 11,00)	9,52 (6,92; 14,74)	Z = -1,62	0,105
СРБ, М (Q ₁ , Q ₃)	17,60 (3,00; 41,90)	13,80 (2,80; 44,50)	19,35 (3,88; 40,53)	Z = -0,01	0,991
ОФВ1, n (%)				-	0,106
< 80%	14 (12,73)	7 (8,64)	7 (24,14)		
≥ 80%	16 (14,55)	12 (14,81)	4 (13,79)		
не измерено	80 (72,72)	62 (76,55)	18 (62,07)		
ASA I, n (%)	61 (55,45)	50 (61,73)	11 (37,93)	$\chi^2 = 3,98$	0,046
ASA II, n (%)	49 (44,55)	31 (38,27)	18 (62,07)	$\chi^2 = 4,90$	0,027
Одышка mMRC0, n (%)	69 (62,72)	53 (65,43)	16 (55,17)	$\chi^2 = 0,573$	0,449
Одышка mMRC1, n (%)	37 (33,64)	26 (32,10)	11 (37,93)	$\chi^2 = 0,33$	0,568
Одышка mMRC2, n (%)	4 (3,64)	2 (2,47)	2 (6,90)	$\chi^2 = 0,27$	0,607

2.2.7 Интраоперационные характеристики

В ходе операции нами регистрировался ряд факторов, связанных с оперативным вмешательством, для оценки влияния периоперационных условий на

возникновение ДУВ. В частности, отмечались: наличие спаек плевры, совокупная длина линий механического шва при резекции легкого, продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери, число плевральных дренажей, установленных после операции. Сравнительная сводка по этим показателям для группы ДУВ и группы без ДУВ представлена в таблице 4. Как видно из данных, у пациентов с ДУВ отмечалась более высокая частота интраоперационных плевральных срощений, большая длительность операций, больший объем кровопотери, а также чаще требовалась установка двух плевральных дренажей после операции все эти различия статистически значимы ($p < 0,05$). При этом общая длина механического шва, наложенного при резекции легкого, не различалась между группами.

Таблица 4 – Интраоперационные факторы, влияющие на риск ДУВ

Параметры	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Плевральные спайки, n (%)	48 (43,64)	28 (34,57)	20 (68,97)	$\chi^2 = 10,27$	0,001
Длина скрепчного шва, M (Q ₁ , Q ₃)	180 (120; 180)	180 (120; 225)	180 (120; 180)	Z = -0,29	0,773
Длительность операции, M (Q ₁ , Q ₃)	120 (75; 165)	105 (65; 150)	150 (120; 195)	Z = -2,90	0,004
Объем кровопотери, M (Q ₁ , Q ₃)	30 (0; 137,5)	20 (0; 100)	100 (0; 300)	Z = -2,37	0,018
Количество дренажей, n (%)				$\chi^2 = 7,91$	0,005
один дренаж	88 (80,00%)	70 (86,42%)	18 (62,07%)		
два дренажа	22 (20,00%)	11 (13,58%)	11 (37,93%)		

2.2.8 Характеристики в зависимости от вида операции

Мы проанализировали частоту ДУВ в зависимости от типа выполненного хирургического вмешательства, учитывая как одиночные, так и комбинированные операции, тип вмешательства для каждого пациента определяли по операционному протоколу, а распределение пациентов с ДУВ и без ДУВ между различными видами операций сравнивали по таблицам сопряженности. В таблице 5 представлено распределение видов операций в группах с ДУВ и без ДУВ. Результаты указывают на ассоциацию между видом вмешательства и наличием

ДУВ. Атипичная резекция легкого была существенно реже выполнена у пациентов с ДУВ, что отмечалось в 10,35% случаев в сравнении с 37,04% среди пациентов без ДУВ ($p = 0,014$). Комбинированные операции, включающие плеврэктомию + декортикацию, значительно чаще проводились у пациентов с ДУВ, в отличие от пациентов без ДУВ, что также имело статистическую значимость (31,04% против 12,35%, $p = 0,046$). Различия по другим видам операций статистически незначимы, хотя отмечалась тенденция к более частому развитию ДУВ после анатомических резекций лёгкого (48,26% против 29,63%, $p = 0,113$).

Таблица 5 – Частота ДУВ в зависимости от типа операции

Вид операции	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Анатомическая резекция, n(%)	38 (34,55)	24 (29,63)	14 (48,26)	$\chi^2 = 2,51$	0,113
Декортикация, n(%)	4 (3,64)	3 (3,70)	1 (3,45)	$\chi^2 = 0,00$	1,000
Атипичная резекция, n(%)	33 (30,00)	30 (37,04)	3 (10,35)	$\chi^2 = 6,03$	0,014
Анатомическая резекция +Плеврэктомия, n(%)	4 (3,64)	3 (3,70)	1 (3,45)	$\chi^2 = 0,00$	1,000
Анатомическая резекция +Атипичная резекция, n(%)	6 (5,45)	5 (6,17)	1 (3,45)	$\chi^2 = 0,06$	0,938
Плеврэктомия+Декортикация, n(%)	19 (17,27)	10 (12,35)	9 (31,04)	$\chi^2 = 3,99$	0,046
Плеврэктомия+Атипичная резекция, n(%)	6 (5,45)	6 (7,41)	0 (0,00)	$\chi^2 = 1,063$	0,303

2.2.9 Характеристики в зависимости от локализации резекции

У пациентов, перенесших резекцию легочной паренхимы, дополнительно был проведен анализ частоты ДУВ в зависимости от локализации удаленного участка легкого. Из анализа исключены случаи изолированных вмешательств на плевре, был включен 81 пациент. По протоколам операций локализация резекции была классифицирована как: левая верхняя доля (LUL), левая нижняя доля (LLL), правая верхняя доля (RUL), правая средняя доля (ML) или правая нижняя доля (RLL). Для каждой группы рассчитано число случаев с ДУВ и без ДУВ, и методом χ^2 сравнивалась частота ДУВ между резекциями разных долей. Результаты приведены в таблице 6. В целом различия частоты ДУВ в зависимости от резецированной доли статистически не значимы (во всех случаях $p > 0,05$).

Отмечается лишь тенденция к более высокой частоте ДУВ при удалении правой нижней доли (36,84% в группе ДУВ против 17,91% в группе без ДУВ, $p = 0,149$), но эта разница не достигает статистической значимости.

Таблица 6 – Частота ДУВ в зависимости от резецированной доли легкого

Резецированная доля легкого	Всего (n=81)	Без ДУВ (n=61)	ДУВ (n=20)	Статистика	p
LUL, n (%)	19 (22,09)	13 (19,40)	6 (31,58)	$\chi^2 = 0,67$	0,415
LLL, n (%)	19 (22,09)	16 (23,88)	3 (15,79)	$\chi^2 = 0,19$	0,662
RUL, n (%)	17 (19,77)	14 (20,90)	3 (15,79)	$\chi^2 = 0,03$	0,867
ML, n (%)	7 (8,14)	6 (8,96)	1 (5,26)	$\chi^2 = 0,00$	0,965
RLL, n (%)	19 (22,09)	12 (17,91)	7 (36,84)	$\chi^2 = 2,08$	0,149

2.2.10 Статистические методы и обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием R версии 4.2.3. Для определения характера распределения количественных признаков применялся одномерный критерий Колмогорова–Смирнова. Параметрически распределенные переменные описывались как среднее \pm стандартное отклонение и сравнивались между группами с помощью независимого t -теста. Непараметрические количественные данные описывались медианой и квартилями (Q1; Q3) и сравнивались между группами методом рангового теста Манна–Уитни (U-критерий). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов (n, %), сравнение между группами осуществлялось с помощью критерия χ^2 . Переменные, показавшие статистически значимые различия в однофакторном анализе, включались в многофакторную логистическую регрессионную модель для выявления независимых факторов, ассоциированных с развитием ДУВ. На основе полученной регрессионной модели при помощи пакета RMS языка R была построена прогнозная номограмма, внутреннюю валидацию модели проводили методом бутстрап (1000 повторных выборок). Качество модели оценивали по индексу согласованности (C-index), калибровка проверялась графически по калибровочной

кривой. Критический уровень значимости при всех статистических проверках принимался равным 0,05.

2.3 Эксперимент на изолированных легких свиньи: модель утечки воздуха и методика

2.3.1 Дизайн исследования

В этой части исследования была применена стандартизованная модель утечки воздуха на изолированном свином легком для имитации послеоперационной негерметичности легкого и оценки эффективности различных способов ее устранения. Экспериментальный материал – 18 свежих (целиком извлеченных) легких свиней, все образцы были стандартно обработаны в течение 2 часов после забоя (промывание физиологическим раствором, удаление патологических тканей) и до начала эксперимента хранились стерильно при +4 °С.

В эксперименте использовались 3 типа тканевых герметиков: латексный тканевый клей ЛТК, фибриновый клей Кристофит и цианоакрилатный хирургический клей Glubran 2. Дополнительно применялись резорбируемые коллагеновые заплатки размером 3×3 см и толщиной 0,5 мм (разработанные в Научно-технологическом парке биомедицины Сеченовского университета) для комбинированной герметизации. Основное оборудование включало ветеринарный дыхательный аппарат Mindray Veta 5 и стандартный хирургический инструментарий.

2.3.2 Группы эксперимента

18 образцов свиных легких были случайным образом поровну распределены на 6 групп по 3 образца в каждой, соответствующие различным способам герметизации (таблица 7).

Таблица 7 – Группировка образцов свиных легких для испытания герметиков

Герметизация	ЛТК	Криофит	Glubran 2
С коллагеновой заплатой	3	3	3
Без заплаты	3	3	3

Конкретные варианты обработки были следующими:

Группа ЛТК (без заплаты): применялся только латексный тканевой клей (ЛТК).

Группа ЛТК + заплата: после нанесения клея ЛТК дефект дополнительно закрывался коллагеновой заплатой.

Группа Криофит (без заплаты): применялся только фибриновый клей Криофит.

Группа Криофит + заплата: после нанесения клея Криофит поверх дефекта накладывалась коллагеновая заплата.

Группа Glubran 2 (без заплаты): применялся только цианоакрилатный хирургический клей Glubran 2.

Группа Glubran 2 + заплата: после нанесения клея Glubran 2 дефект немедленно покрывался коллагеновой заплатой.

В каждом образце свиного легкого в паренхиме разных долей случайно создавали три сквозных дефекта диаметром около 2 см, имитируя сообщение альвеол с плевральной полостью (утечку воздуха). Расположение дефектов выбиралось случайным образом и по возможности вдали от крупных сосудов и бронхов, чтобы не травмировать их.

2.3.3 Ход эксперимента

Бронх каждого свиного легкого подсоединяли к дыхательному аппарату. Параметры вентиляции задавали следующими: частота дыхания 15 в минуту, соотношение вдох:выдох (I:E) = 1:2, давление на конце выдоха (PEEP) = 5 см вод.ст. Эти условия моделировали внутрилегочные давления при нормальном спонтанном дыхании.

Затем на поверхности легочной паренхимы с помощью ножниц Метценбаума и пинцета формировали дефект на всю толщину ткани диаметром около 2 см (Рисунок 2), создавая модель утечки воздуха. После этого на пораженную область легкого распыляли физиологический раствор и наблюдали за образованием пузырьков, чтобы подтвердить наличие утечки. Если видимых пузырьков не возникало или они были единичными, дефект расширяли, пока не появлялось непрерывное интенсивное выделение пузырьков воздуха, свидетельствующее об отчетливой утечке. После подтверждения утечки поверхность дефекта осторожно просушивали стерильной марлей. Затем на область дефекта равномерно наносили выбранный герметик и выдерживали согласно инструкции производителя до полимеризации и отверждения клея (время полимеризации: ЛТК 5–10 мин, Кριοфит 2–5 мин, Glubran 2 0,5–1,5 мин). В группах с заплатой коллагеновую заплату накладывали на дефект сразу же, не дожидаясь полного отверждения клея, и прижимали к поверхности легкого в течение 10 с для надежной фиксации. После нанесения герметика и установки заплаты немедленно начинали поэтапное повышение давления в дыхательных путях с одновременным мониторингом утечки воздуха.

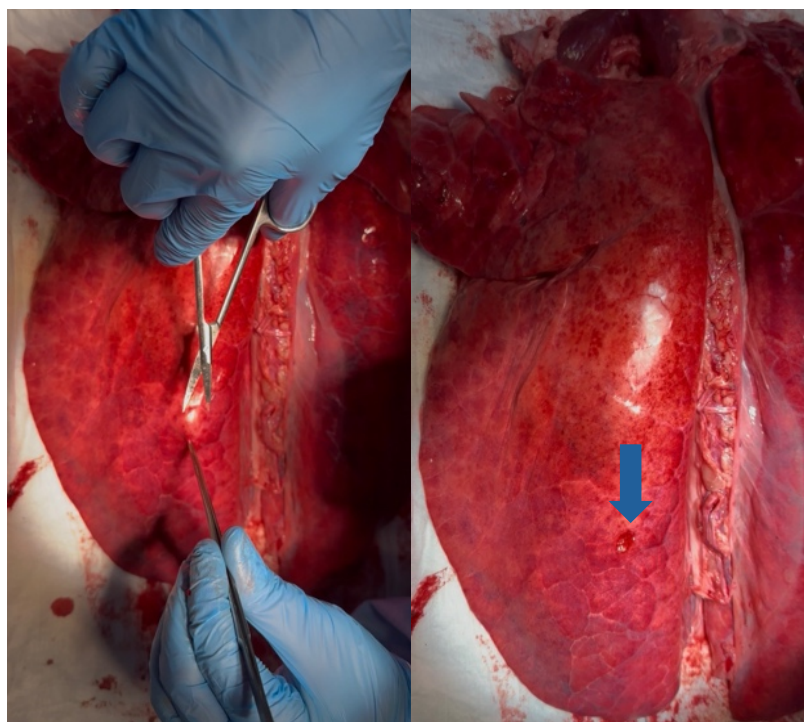


Рисунок 2 – Создание дефекта в легком свиньи

2.3.4 Тестирование на давление и оценка

После герметизации дефекта исходное пиковое давление в дыхательных путях устанавливали на уровне 20 см вод.ст. Затем каждые 1 мин увеличивали пиковое давление еще на 5 см вод.ст. Ступенчатое повышение продолжалось до 50 см вод.ст., что моделировало диапазон давлений, которому легочная ткань может подвергаться после операции. При каждой ступени давления на область дефекта распыляли физиологический раствор и в течение минимум 3 с наблюдали, появляются ли непрерывные пузырьки. При появлении постоянных пузырьков утечка воздуха считалась возобновившейся, фиксировали текущее значение пикового давления как порог прочности герметизации данного дефекта (предельное давление, которое выдержал клей с/без заплаты до возобновления утечки). Кроме того, в ходе эксперимента регистрировали время полимеризации каждого клея, удобство его применения и силу адгезии заплаты к ткани – эти показатели служили для комплексной оценки пригодности различных стратегий герметизации в клинической практике.

2.4 Эксперимент *in vivo* на кроликах: модель утечки воздуха и план исследования

2.4.1 Распределение животных по группам

В эксперименте использованы здоровые кролики породы Советская шиншилла в количестве 10 взрослых особей (без разделения по полу) массой 3–4 кг. Животные были случайным образом разделены на 2 группы по 5 кроликов: экспериментальная группа (заплата + клей) и контрольная группа (только клей). У кроликов экспериментальной группы дефект в легком герметизировали комбинацией коллагеновой заплаты и цианоакрилатного клея, а у животных контрольной группы – только цианоакрилатным клеем (без заплаты).

Все экспериментальные животные были получены из вивария Научно-технологического биомедицинского парка Сеченовского университета и за неделю до вмешательства подвергнуты адаптационному содержанию. Протокол эксперимента был одобрен Локальным этическим комитетом Сеченовского университета (заключение № 09–24) и выполнялся в строгом соответствии с руководствами по уходу за лабораторными животными и проведению с ними процедур.

2.4.2 Анестезия и хирургическая техника

Перед операцией кроликов выдерживали 8 часов без корма и воды. Премедикация: внутримышечно вводили гидрохлорид медетомидина в дозе 0,1 мг/кг (*Медитин*, Апиценна, Россия) для седации, а также антибиотик энрофлоксацин 2,5% в дозе 0,2 мг/кг (*Байтрил*, Bayer, Германия) и кетопрофен 3 мг/кг для профилактики инфекции и купирования воспаления и боли.

Примерно через 10 мин после премедикации у кролика сбрасывали шерсть в правой половине грудной клетки и катетеризировали краевую вену уха. Внутривенно вводили разведенный 0,9% раствором NaCl (в соотношении 1:10) комбинированный препарат тилетамина и золазепамы (*Золетил 100*, Virbac, Франция) в начальной дозе 4 мг/кг. После развития мышечной релаксации и глубокой седации кролика укладывали на левый бок. В течение всей операции животное спонтанно дышало кислородом, подаваемым через специализированную маску, плотно охватывающую морду кролика. Глубина анестезии поддерживалась дополнительными болюсами разведенного тилетамин-золазепамы (около 2 мг/кг при каждом повторном введении) с коррекцией дозы по показателям витальных функций.

Операция выполнялась в стерильных условиях. Вдоль V межреберья по правой боковой поверхности грудной клетки кролика делали продольный разрез длиной 5 см, послойно рассекали кожу, мышцы и париетальную плевру, обнажая правое легкое. Затем с помощью ножниц Метценбаума и пинцета на поверхности

нижней доли легкого выполняли плоскостную резекцию участка паренхимы размером 10×10 мм и глубиной 2 мм, формируя модельный дефект (Рисунок 3). В плевральную полость вводили небольшое количество стерильного физраствора и наблюдали, появляются ли пузырьки на поверхности легкого. Степень утечки воздуха классифицировали по шкале Макиарини (0–3 балла).

После создания дефекта производили герметизацию утечки в соответствии с заранее распределенными группами. В экспериментальной группе на дефект легкого наносили из 1-мл шприца примерно 0,2 мл цианоакрилатного хирургического клея (Glubran® 2), затем сразу накладывали заранее вырезанную коллагеновую заплату (20×20 мм), вручную прижимая ее к легочной ткани в течение 10 с, чтобы надежно герметизировать отверстие. В контрольной группе на дефект капали такой же объем клея Glubran 2, но заплату не использовали. После полимеризации клея расправляли легкое и вновь вводили в грудную полость немного стерильного физраствора, проверяя, нет ли пузырьков на поверхности легкого. Если пузырьков не наблюдалось, герметизация считалась успешной, при появлении пузырей в месте дефекта дополнительно наносили небольшое количество клея на оставшиеся щели до полного прекращения утечки.

После подтверждения, что утечка устранена, рану послойно ушивали, при этом плевральную полость дренировали одним небольшим катетером, подсоединенным к системе активной аспирации. Дренаж удаляли до выхода кролика из наркоза. В послеоперационном периоде в течение 7 дней ежедневно (1 раз в сутки) кролику продолжали внутримышечно вводить энрофлоксацин 2,5% (0,2 мг/кг, *Байтрил*, Bayer) для профилактики инфекции, а также кетопрофен 3 мг/кг для обезболивания. Послеоперационно всех животных содержали по отдельности в индивидуальных клетках, тщательно наблюдали за их пробуждением и дыханием. При признаках нарастающей подкожной эмфиземы или дыхательной недостаточности проводили необходимые симптоматические мероприятия (например, пункционное удаление воздуха), в случае тяжелого состояния животное гуманно выводилось из эксперимента (эвтаназия).

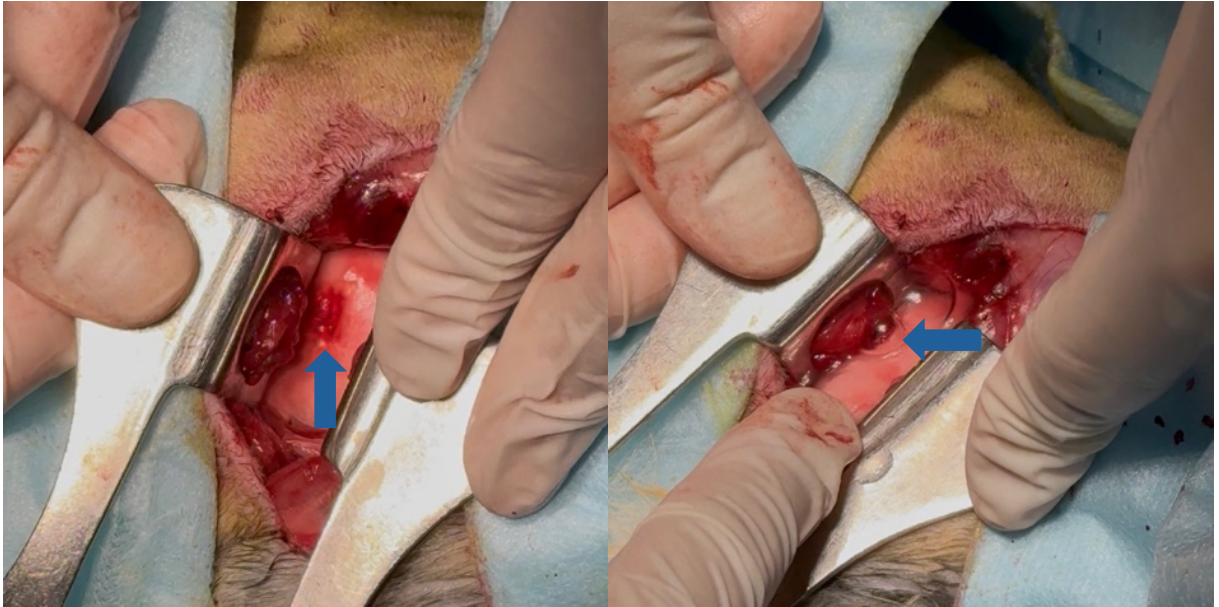


Рисунок 3 – Резекция правого легкого кролика и проверка утечки воздуха (III степень по Макиарини)

2.4.3 Наблюдаемые показатели и последующее наблюдение

В течение периода наблюдения за животными (после операции) ежедневно регистрировались их аппетит, температура тела, активность и характер дыхания. Каждое утро и вечер у кроликов измеряли процент насыщения крови кислородом (SpO_2) с помощью ветеринарного пульсоксиметра PM60 Vet (Mindray, Китай) с целью своевременного выявления респираторных нарушений. Особое внимание уделялось первым трём суткам после операции – отмечали появление и степень подкожной эмфиземы как возможного признака скопления воздуха. На 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после операции кроликам выполняли обзорную КТ грудной клетки на томографе Aquilion PRIME (Toshiba Medical Systems, Япония) под кратковременной седацией, оценивая наличие пневмоторакса или плеврального выпота, а также состояние заживления дефекта (наличие/отсутствие утечки воздуха).

2.5 Биосовместимость и безопасность

2.5.1 Гематологический и биохимический анализ

Для оценки системного воспалительного ответа и биосовместимости клеевого материала после его применения проводился серийный лабораторный мониторинг. Забор крови из краевой вены уха кроликов осуществляли до операции, а также на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после вмешательства. Гематологический анализ, включающий подсчет общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы), выполняли на автоматическом ветеринарном анализаторе BC-60R Vet (Mindray, Китай). Биохимическое исследование крови для оценки функции печени (АЛТ) и почек (креатинин) проводили на анализаторе BS-240VET (Mindray, Китай). Во всех исследованиях использовались оригинальные наборы реагентов Mindray. По динамике лабораторных показателей оценивали отсутствие системной воспалительной или токсической реакции на использованный герметизирующий материал.

2.5.2 Гистологическое исследование

На 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после операции у каждого из 5 кроликов каждой группы планово выводили из эксперимента по 1 животному (конкретные сроки эвтаназии для каждой группы указаны в таблице 8). У эвтаназированных животных извлекали легкое. На 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки производили макроскопическую оценку состояния поверхности легкого в области вмешательства: наличие воспалительного инфильтрата, сосудистой инъеции плевры, плотности фиксации коллагеновой пластины к легкому, наличие фибринового налета и спаек. На 21-е и 28-е сутки дополнительно производили гистологическое исследование образцов ткани. Фиксированные в 10% нейтральном забуференном формалине ткани заливали в парафиновые блоки.

Срезы толщиной 3–4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином. Образцы были оцифрованы с помощью сканера гистологических препаратов Hamamatsu Nanozoomer S20 (Hamamatsu, Япония) в режиме сканирования на увеличении $\times 400$. Цифровые скан-изображения гистологических препаратов были изучены в программе NDP.view 2 (Hamamatsu, Япония).

Таблица 8 – Периоды забора образцов в группах и распределение образцов

Срок после операции (сутки)	Группа	Количество живых животных (n)	Забор крови и выполнение КТ (n)	Макроскопическая оценка (n)	Гистологическое исследование (n)	Накоплено случаев эвтаназии (n)
1	экспериментальная	5	5	0	0	0
	контрольная	5	5	0	0	0
7	экспериментальная	5	5	1	0	1
	контрольная	5	5	1	0	1
14	экспериментальная	4	4	1	0	2
	контрольная	4	4	1	0	2
21	экспериментальная	3	3	1	1	3
	контрольная	3	3	1	1	3
28	экспериментальная	2	2	1	1	4
	контрольная	2	2	1	1	4

2.5.3 Методы статистического анализа

Все данные по экспериментам на животных обрабатывались с помощью пакета статистики SPSS версии 26.0. Для оценки различий между опытной и контрольной группами применялся критерий Манна–Уитни (U-тест) для количественных показателей. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов (n, %) и сравнивались между группами с помощью χ^2 -критерия. Критерием статистической значимости различий считалось значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ДЛИТЕЛЬНОЙ УТЕЧКИ ВОЗДУХА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ВАТС И ВЛИЯНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

3.1 Анализ факторов риска развития длительной утечки воздуха

Для выявления факторов риска развития ДУВ в данном исследовании были проведены однофакторный и многофакторный анализ ряда клинических показателей. В анализ включались такие показатели, как демографические характеристики (возраст, пол, индекс массы тела и др.), история курения, сопутствующие заболевания (например, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.), показатели функции лёгких и классификация ASA, а также факторы, связанные с операцией (метод оперативного вмешательства, область операции, длительность операции, объём интраоперационной кровопотери, наличие плевральных спаек, количество установленных плевральных дренажей) и др.

Результаты однофакторного анализа показали, что между группой с ДУВ и группой без ДУВ имеются значимые различия по ряду показателей ($p < 0,05$). В группе с ДУВ доля пациентов с сопутствующим ХОБЛ была значительно выше, перед операцией у этих пациентов чаще наблюдались плевральные спайки, операция в группе с ДУВ длилась дольше, а объём кровопотери был больше. Также между группами отмечались существенные различия по статусу ASA и характеру оперативного вмешательства. В группе с ДУВ доля пациентов с классом ASA I была ниже, а с классом ASA II — относительно выше по сравнению с группой без ДУВ. Что касается видов операций, в группе с ДУВ значительно чаще выполнялась плеврэктомия+декортикация (31,04% против 12,35%), но при этом достоверно реже атипичная резекция (10,35% против 37,04%). Кроме того, в группе с ДУВ достоверно большему числу пациентов устанавливали дренажи в обе плевральные полости ($p = 0,005$). Эти результаты позволяют предположить, что наличие ХОБЛ,

плевральных спаек, а также более сложное оперативное вмешательство могут повышать риск развития ДУВ (таблица 9).

Таблица 9 – Однофакторный анализ факторов риска ДУВ

Характеристики	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
ХОБЛ, n (%)	12 (10,91)	3 (3,70)	9 (31,03)	$\chi^2 = 13,72$	< 0,001
Плевральные спайки, n (%)	48 (43,64)	28 (34,57)	20 (68,97)	$\chi^2 = 10,27$	0,001
Длительность операции, М (Q ₁ , Q ₃)	120 (75; 165)	105 (65; 150)	150 (120; 195)	Z = -2,90	0,004
Объем кровопотери, М (Q ₁ , Q ₃)	30 (0; 137,5)	20 (0; 100)	100 (0; 300)	Z = -2,37	0,018
ASA I, n (%)	61 (55,45)	50 (61,73)	11 (37,93)	$\chi^2 = 3,98$	0,046
ASA II, n (%)	49 (44,55)	31 (38,27)	18 (62,07)	$\chi^2 = 4,90$	0,027
Атипичная резекция, n (%)	33 (30,00)	30 (37,04)	3 (10,35)	$\chi^2 = 6,03$	0,014
Плеврэктомия+Декортикация, n(%)	19 (17,27)	10 (12,35)	9 (31,04)	$\chi^2 = 3,99$	0,046
Количество дренажей, n (%)				$\chi^2 = 7,91$	0,005
один дренаж	88 (80,00%)	70 (86,42%)	18 (62,07%)		
два дренажа	22 (20,00%)	11 (13,58%)	11 (37,93%)		

Затем значимые по результатам однофакторного анализа переменные были включены в модель логистической регрессии. Результаты показали, что ХОБЛ и плевральные спайки являются независимыми факторами риска развития ДУВ. Согласно результатам логистического анализа (таблица 10), наличие ХОБЛ повышает риск развития ДУВ примерно в 9 раз (OR = 9,023; 95% ДИ: 2,129–38,240; p = 0,003), а наличие плевральных спаек — примерно в 3,4 раза (OR = 3,404; 95% ДИ: 1,300–8,914; p = 0,013).

Таблица 10 – Результаты многофакторного логистического анализа

Параметры	β	S.E.	χ^2	p	OR	95% ДИ
ХОБЛ	2,200	0,737	8,914	0,003	9,023	2,129–38,240
Плевральные спайки	1,225	0,491	6,219	0,013	3,404	1,300–8,914
Константа	-1,955	0,382	26,232	0,000	0,142	

Пациенты с ХОБЛ имеют повреждение эластических волокон лёгочной ткани, истончение альвеолярных стенок и их чрезмерное растяжение, в лёгких часто присутствуют буллы различных размеров, и общая эластичность лёгочной ткани

снижена. После операции у таких пациентов легче возникает продолжающаяся утечка воздуха. Кроме того, хроническое ограничение функции лёгких при ХОБЛ ослабляет репаративные способности лёгочной ткани, из-за чего утечка воздуха труднее прекращается спонтанно. Плевральные спайки приводят к тому, что отделение лёгкого во время операции становится более трудоёмким, при этом неизбежно происходит разрыв или повреждение висцеральной плевры на поверхности лёгкого. Даже если во время операции все видимые места утечки воздуха были ушиты, после операции всё равно могут оставаться микроскопические щели или отверстия от иглы, которые продолжают пропускать воздух. То, что выраженные плевральные сращения существенно повышают риск ДУВ, уже широко признано.

Следует также отметить, что хотя длительность операции и объём кровопотери не были выявлены в многофакторном анализе в качестве независимых факторов риска, эти показатели в группе с ДУВ были значительно выше, чем в группе без ДУВ. Увеличение продолжительности операции обычно связано с возросшей сложностью вмешательства и может приводить к более значимой травматизации лёгочной ткани, повышая вероятность послеоперационной утечки воздуха. А обильная интраоперационная кровопотеря может вызывать локальную ишемию лёгочной ткани и замедлять её заживление, что в итоге увеличивает вероятность развития ДУВ. Поэтому во время операции следует по возможности сокращать её длительность и снижать объём кровопотери, чтобы уменьшить риск возникновения ДУВ.

Таким образом, ХОБЛ и плевральные спайки — два независимых высокорискованных фактора развития ДУВ. У пациентов из этой группы риска необходимо тщательно оценивать и оптимизировать состояние до операции, а во время вмешательства соблюдать особую осторожность, стремясь свести к минимуму повреждение лёгочной ткани.

3.2 Влияние длительной утечки воздуха на послеоперационные клинические исходы

Развитие ДУВ оказывает выраженное негативное влияние на восстановление пациентов в послеоперационном периоде. В настоящем исследовании были сравнены некоторые ключевые послеоперационные показатели у пациентов с ДУВ и без ДУВ, было выявлено, что длительность стояния плеврального дренажа, продолжительность пребывания в стационаре и частота осложнений существенно различаются между этими группами. В связи с продолжающейся утечкой воздуха у пациентов группы ДУВ удаление дренажа откладывалось, что приводило к увеличению продолжительности госпитализации. Как показано на рисунке 4, медиана времени до удаления дренажа и длительности пребывания в стационаре в группе с ДУВ составили 9 и 16 дней соответственно, что достоверно больше, чем 4 и 12 дней в группе без ДУВ ($p < 0,001$).

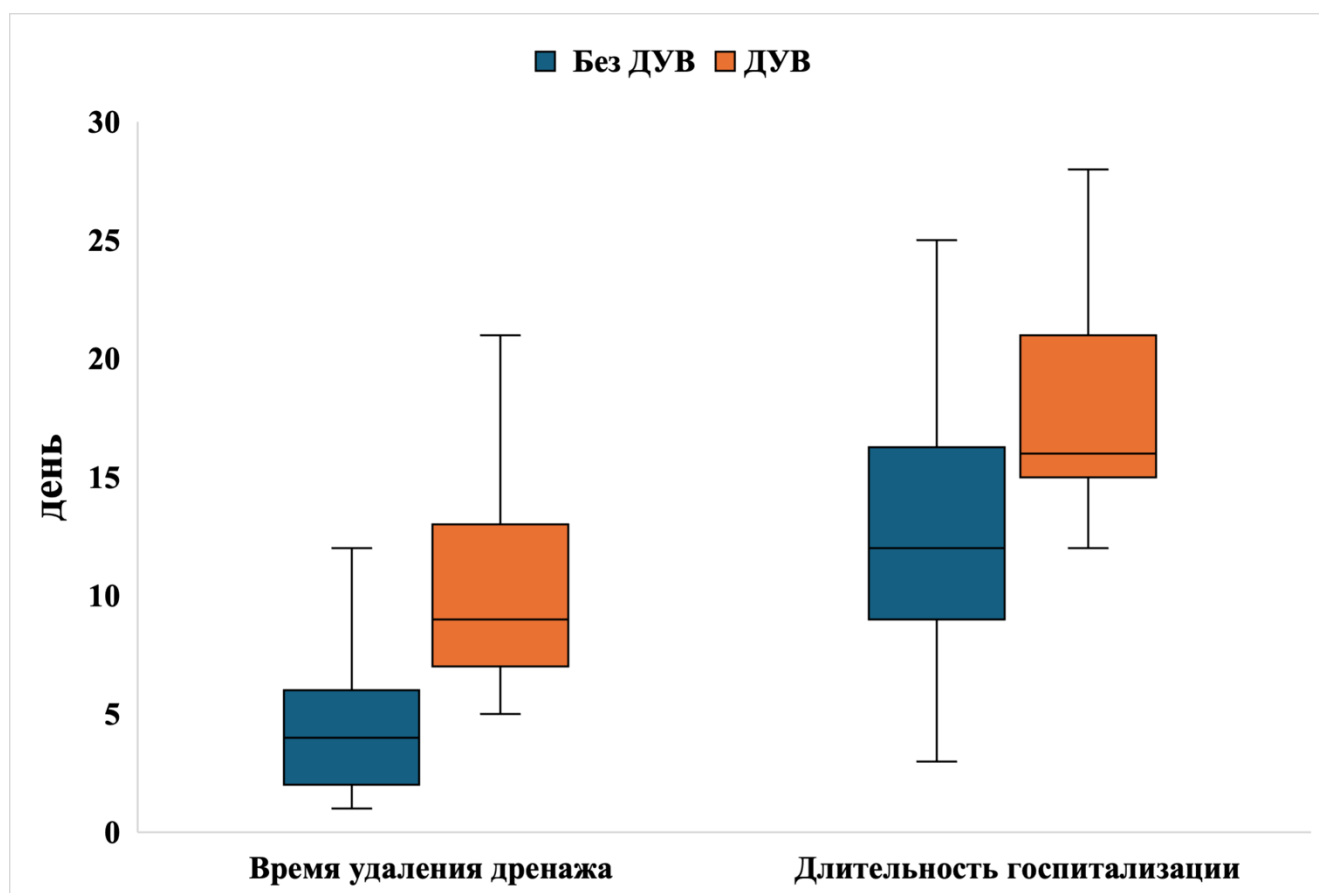


Рисунок 4 – Коробчатая диаграмма времени удаления дренажа и длительности госпитализации у пациентов без ДУВ и с ДУВ

Развитие ДУВ не только удлиняет срок госпитализации, но и заметно повышает частоту послеоперационных осложнений. Общая частота осложнений в группе ДУВ была значительно выше, чем в группе без ДУВ, особенно выражена разница по лёгочным инфекциям: частота пневмонии в группе ДУВ более чем в 2 раза превышала этот показатель в группе без ДУВ ($p = 0,003$). Непрекращающаяся утечка воздуха предрасполагает к развитию тяжёлых послеоперационных инфекций, осложняя процесс выздоровления.

Как показано в таблице 11, в первые 1–3 сут после операции у пациентов группы ДУВ наблюдалось больше респираторных осложнений, а объём плеврального отделяемого был значительно больше. В раннем послеоперационном периоде в группе ДУВ пневмоторакс возникал существенно чаще (у 55,2% пациентов против 13,6% в группе без ДУВ, $p < 0,001$), а частота дыхательной недостаточности также была выше (34,5% против 13,6%, $p = 0,014$). Кроме того, объём жидкости, дренированной из плевральной полости за первые 3 дня, был значительно больше в группе ДУВ (медиана 300 мл против 100 мл; $p < 0,001$), что указывает на более выраженное накопление жидкости и воздуха в плевральной полости и более серьёзную проблему неполного расправления лёгкого у этих пациентов. У пациентов с ДУВ в раннем послеоперационном периоде уровень гемоглобина был ниже, чем у пациентов без ДУВ (медиана 111 г/л против 123,5 г/л; $p = 0,003$), что, вероятно, обусловлено большей интраоперационной кровопотерей, связанной с техническими сложностями диссекции и обширностью травматизации лёгочной ткани (таблица 9). Различия же в количестве лейкоцитов и уровне СРБ между группами на 1–3 сут после операции статистически недостоверны ($p > 0,05$), что свидетельствует о сходной интенсивности системной воспалительной реакции на раннем этапе восстановления в обеих группах.

Таблица 11 – Показатели на 1–3-и сутки после операции у пациентов без ДУВ и с ДУВ

Показатель	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Утечка воздуха, n (%)	44 (40,00%)	15 (18,52%)	29 (100,00%)	$\chi^2=59,07$	<0,001
Пневмоторакс, n (%)	27 (24,55%)	11 (13,58%)	16 (55,17%)	$\chi^2=19,95$	<0,001
Дыхательная недостаточность, n (%)	21 (19,09%)	11 (13,58)	10 (34,48)	$\chi^2=6,04$	0,014
Дренажной жидкости, М (Q ₁ , Q ₃)	150 (100; 300)	100 (50; 200)	300 (200; 400)	Z=-5,19	<0,001
Гемоглобин, М (Q ₁ , Q ₃)	121,00 (106,00; 133,00)	123,50 (109,75; 135,25)	111,00 (98,00; 121,00)	Z=-2,98	0,003
Лейкоциты, М (Q ₁ , Q ₃)	10,10 (7,63; 11,99)	10,18 (7,43; 11,88)	9,84 (8,61; 12,75)	Z=-0,52	0,600
СРБ, М (Q ₁ , Q ₃)	51,20 (25,00; 109,30)	45,30 (22,88; 92,25)	79,50 (35,50; 155,10)	Z=-1,50	0,134

На 4–5-е сутки после операции различия между группами сохранялись (таблица 12). В группе ДУВ доля пациентов с пневмотораксом оставалась значительно выше, чем в группе без ДУВ (55,2% против 11,1%, $p < 0,001$). Хотя частота дыхательной недостаточности в группе ДУВ также была выше (24,1% против 9,9%), из-за ограниченного размера выборки данное различие не достигло статистической значимости ($p = 0,108$). Объем дренируемой плевральной жидкости на 4–5-е сутки по-прежнему был значительно больше в группе ДУВ (медиана 150 мл против 0 мл; $p < 0,001$), что показывает, что и в средние сроки после операции у пациентов с ДУВ продолжается значительное скопление жидкости или утечка воздуха. Уровень гемоглобина в группе ДУВ на 4–5-е сутки оставался ниже, чем в группе без ДУВ (медиана 109 г/л против 117 г/л; $p = 0,023$), тогда как различия в количестве лейкоцитов и уровне СРБ между группами по-прежнему не носили статистически значимого характера ($p > 0,05$). Это указывает на то, что на 4–5-е сутки системная воспалительная реакция у пациентов с продолжающейся утечкой воздуха не была значительно сильнее, однако постоянный отток по дренажу мог приводить к небольшой потере крови, что вызвало снижение гемоглобина.

Таблица 12 – Показатели на 4–5-е сутки после операции у пациентов без ДУВ и с ДУВ

Показатель	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Утечка воздуха, n (%)	29 (26,36)	0 (0,00)	29 (100,00)	$\chi^2=110,00$	<0,001
Пневмоторакс, n (%)	25 (22,73)	9 (11,11)	16 (55,17)	$\chi^2=23,61$	<0,001
Дыхательная недостаточность, n (%)	15 (13,64)	8 (9,88)	7 (24,14)	$\chi^2=2,58$	0,108
Дренажной жидкости, М (Q ₁ , Q ₃)	50,00 (0,00; 150,00)	0,00 (0,00; 100,00)	150,00 (100,00; 200,00)	Z=-5,89	<0,001
Гемоглобин, М (Q ₁ , Q ₃)	115,50 (103,50; 127,25)	117,00 (108,50; 136,00)	109,00 (101,50; 120,50)	Z=-2,28	0,023
Лейкоциты, М (Q ₁ , Q ₃)	8,25 (6,18; 11,02)	8,96 (6,17; 11,35)	7,77 (6,24; 10,57)	Z=-0,53	0,593
СРБ, М (Q ₁ , Q ₃)	46,90 (19,68; 100,35)	50,95 (19,50; 107,10)	45,80 (25,20; 80,45)	Z=-0,27	0,785

К 6–7-м суткам после операции утечка воздуха всё ещё сохранялась у 62,1% пациентов группы ДУВ (таблица 13), вследствие чего доля пневмоторакса в группе ДУВ оставалась значительно выше, чем в группе без ДУВ (55,2% против 4,9%, $p < 0,001$). Одновременно частота дыхательной недостаточности в группе ДУВ была всё ещё существенно выше, чем в группе без ДУВ (20,7% против 3,7%, $p = 0,014$), что говорит о том, что к концу первой послеоперационной недели у пациентов с ДУВ сохраняется высокий риск дыхательной недостаточности. Несмотря на постепенное снижение числа пациентов с продолжающейся утечкой воздуха, объём плеврального отделяемого на 6–7-е сутки в группе ДУВ по-прежнему был значительно больше, чем в группе без ДУВ (медиана 100 мл против 0 мл; $p < 0,001$). На этом этапе разница в уровне гемоглобина между группами уже не была значимой ($p = 0,369$), так же как и различия в количестве лейкоцитов и уровне СРБ ($p > 0,05$). Это указывает на то, что приблизительно через неделю после операции общие показатели состояния (такие как степень анемии и воспалительные маркеры) у пациентов обеих групп имеют тенденцию к выравниванию.

Таблица 13 – Показатели на 6–7-е сутки после операции у пациентов без ДУВ и с ДУВ

Показатель	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Утечка воздуха, n (%)	18 (16,36%)	0 (0,00%)	18 (62,07%)	$\chi^2=55,66$	<0,001
Пневмоторакс, n (%)	20 (18,18%)	4 (4,94%)	16 (55,17%)	$\chi^2=36,22$	<0,001
Дыхательная недостаточность, n (%)	9 (8,18%)	3 (3,70%)	6 (20,69%)	$\chi^2=6,10$	0,014
Дренажной жидкости, М (Q ₁ , Q ₃)	0,00 (0,00; 95,00)	0,00 (0,00; 20,00)	100,00 (50,00; 150,00)	Z=-5,52	<0,001
Гемоглобин, М (Q ₁ , Q ₃)	113,00 (99,75; 128,25)	113,00 (102,00; 132,00)	107,00 (98,00; 125,00)	Z=-0,90	0,369
Лейкоциты, М (Q ₁ , Q ₃)	8,14 (6,08; 10,38)	8,35 (6,07; 10,07)	7,78 (6,43; 10,33)	Z=-0,13	0,895
СРБ, М (Q ₁ , Q ₃)	34,80 (18,65; 95,75)	39,50 (16,25; 100,35)	34,80 (23,55; 69,45)	Z=-0,03	0,974

На 8–9-е сутки после операции у 24,1% пациентов с ДУВ утечки воздуха сохранялась (таблица 14). Различие в частоте дыхательной недостаточности между группами к 8–9-м суткам статистически недостоверно ($p = 0,220$). Однако даже на этом позднем этапе доля пациентов с пневмотораксом в группе ДУВ оставалась выше, чем в группе без ДУВ (20,7% против 2,5%, $p = 0,005$). Показатели количества лейкоцитов и уровня СРБ к этому времени в обеих группах практически сравнялись ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии существенных различий в системной воспалительной реакции на позднем этапе после операции.

Таблица 14 – Показатели на 8–9-е сутки после операции у пациентов без ДУВ и с ДУВ

Показатель	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Утечка воздуха, n (%)	7 (6,36%)	0 (0,00%)	7 (24,14%)	$\chi^2=17,03$	<0,001
Пневмоторакс, n (%)	8 (7,27%)	2 (2,47%)	6 (20,69%)	$\chi^2=7,98$	0,005
Дыхательная недостаточность, n (%)	5 (4,55%)	2 (2,47%)	3 (10,34%)	$\chi^2=1,51$	0,220
Дренажной жидкости, М (Q ₁ , Q ₃)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	50,00 (0,00; 70,00)	Z=-5,21	<0,001
Гемоглобин, М (Q ₁ , Q ₃)	115,00 (105,00; 126,50)	116,50 (104,75; 130,75)	113,00 (106,50; 123,00)	Z=-0,88	0,379
Лейкоциты, М (Q ₁ , Q ₃)	8,31 (6,55; 9,43)	8,30 (6,20; 9,15)	8,33 (6,96; 9,43)	Z=-0,55	0,585

Продолжение Таблицы 14

СРБ, М (Q₁, Q₃)	25,20 (13,20; 60,90)	28,10 (15,22; 73,75)	25,20 (12,65; 55,30)	Z=-0,07	0,946
--	----------------------	----------------------	----------------------	---------	-------

Таблица 15 ниже обобщает различия в частоте осложнений и клинических исходах между двумя группами пациентов. Видно, что в группе ДУВ инфекционные осложнения возникали значительно чаще: частота пневмонии составила 55,17%, что значительно выше 24,69% в группе без ДУВ ($p = 0,003$), эмпиема плевры развилась у 34,48% пациентов против 14,81% в группе без ДУВ ($p = 0,023$); инфекция раны возникла у 17,24% пациентов, что также достоверно выше, чем 1,23% в группе без ДУВ ($p = 0,005$). Кроме того, в группе ДУВ длительность стояния плеврального дренажа была значительно больше (медиана 9 дней против 4 дней; $p < 0,001$), а продолжительность госпитализации существенно увеличилась (медиана 16 дней против 12 дней; $p < 0,001$). Все эти различия статистически значимы. Таким образом, развитие ДУВ приводит к значительному увеличению времени нахождения дренажа в плевральной полости и длительности пребывания в стационаре, а также повышает риск развития тяжёлых осложнений, что отрицательно сказывается на прогнозе. В клинической практике следует по возможности предотвращать возникновение ДУВ, а в случае его появления необходимо активно принимать меры по ликвидации утечки воздуха, профилактике инфекций и обеспечению полного расправления лёгкого, чтобы снизить негативное влияние на восстановление пациента.

Таблица 15 – Послеоперационные осложнения и исходы у пациентов без ДУВ и с ДУВ

Показатель	Всего (n=110)	Без ДУВ (n=81)	ДУВ (n=29)	Статистика	p
Эмпиема плевры, n (%)	22 (20,00)	12 (14,81)	10 (34,48)	$\chi^2=5,16$	0,023
Пневмония, n (%)	36 (32,73)	20 (24,69)	16 (55,17)	$\chi^2=9,01$	0,003
Инфекция раны, n (%)	6 (5,45%)	1 (1,23)	5 (17,24)	$\chi^2=7,73$	0,005
Срок дренирования, М (Q ₁ , Q ₃)	5,50 (3,00; 8,00)	4,00 (2,00; 6,00)	9,00 (7,00; 13,00)	Z=-5,93	<0,001
Длительность госпитализации, М (Q ₁ , Q ₃)	14,00 (9,00; 17,75)	12,00 (9,00; 17,00)	16,00 (15,00; 21,00)	Z=-4,17	<0,001

3.3 Построение и валидация клинической прогностической модели длительной утечки воздуха

Учитывая серьёзную опасность ДУВ для пациентов, построение комплексной модели (дооперационной или послеоперационной) для прогнозирования риска развития ДУВ имеет важное клиническое значение. На основе вышеописанных результатов многофакторного логистического анализа была разработана прогностическая модель риска ДУВ. В модель включены два независимых прогностических фактора (ХОБЛ и плевральные спайки), и с помощью языка R была построена номограмма (Рисунок 5), наглядно представляющая результаты модели.

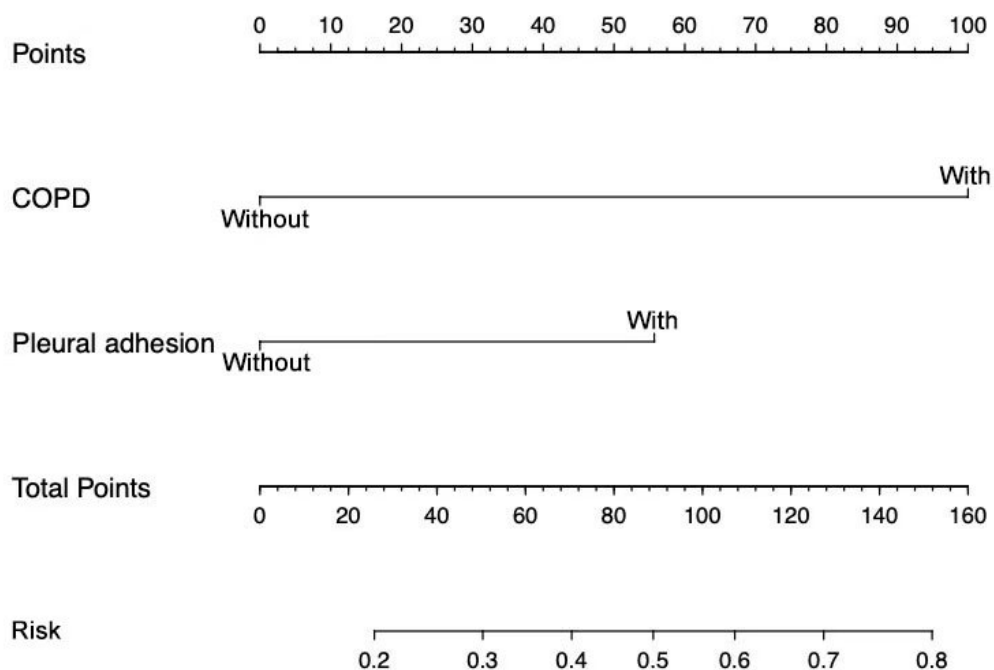


Рисунок 5 – Номограмма для прогнозирования риска ДУВ

В данной номограмме каждому фактору риска соответствует определённое число баллов. Проецируя значение показателя пациента на шкалу Points, можно определить балл для этого фактора, сложив баллы двух факторов, получают общую сумму. По положению этой суммы на шкале Total Points (общие баллы) в нижней части номограммы и её проекции вниз на шкалу прогнозируемого риска внизу, можно определить предполагаемую вероятность развития ДУВ у данного пациента. Общая сумма баллов в модели варьирует примерно от 0 до 160, что соответствует прогнозируемому риску ДУВ около 20%–80%. Чем выше общий балл, тем выше риск послеоперационного развития ДУВ.

Для оценки качества модели была проведена её внутренняя проверка (валидация), а также построены калибровочная кривая, ROC-кривая и решающая кривая. Калибровочная кривая отражает степень соответствия между прогнозируемой вероятностью и фактически наблюдаемой частотой события. Как показано на рисунке 6, калибровочная кривая модели (сплошная линия) проходит очень близко к идеальной линии (диагональная пунктирная), что свидетельствует о хорошем совпадении прогнозируемой вероятности возникновения ДУВ с фактическими наблюдениями. Brier-оценка модели составила 0,112, что также указывает на хорошую калибровку и высокую точность прогноза.

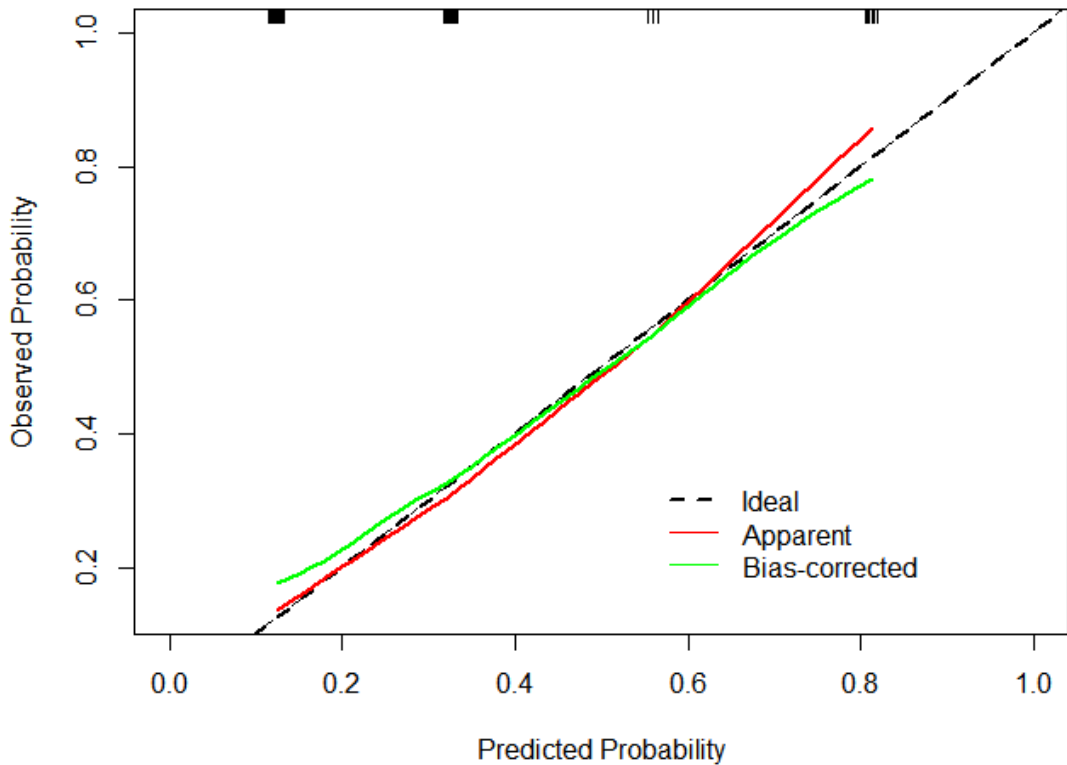
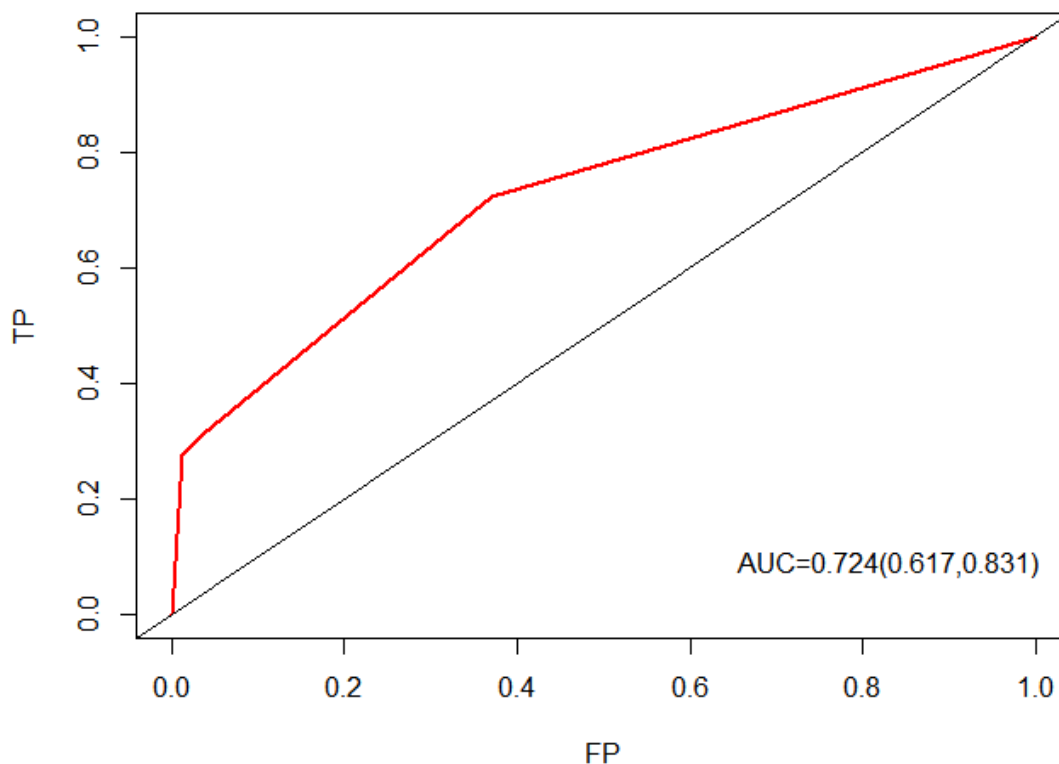


Рисунок 6 – Калибровочная кривая прогностической модели ДУВ

Одновременно ROC-кривая модели продемонстрировала хорошую дискриминативную способность. Как показано на рисунке 7, площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,724 (95% ДИ: 0,617–0,831). Значение AUC около 0,73 свидетельствует о хорошей способности модели различать случаи с развитием ДУВ и без него. ROC-кривая расположена близко к верхнему левому углу графика и явно отклоняется от диагональной линии, что указывает на надёжность модели при дифференциации пациентов с высоким и низким риском.



Примечание: FP (False Positive Rate) – ложноположительная частота; TP (True Positive Rate) – истинноположительная частота; по оси абсцисс – 1 – специфичность (FP), по оси ординат – чувствительность (TP)

Рисунок 7 – ROC-кривая прогностической модели ДУВ

Кроме того, был проведён анализ решающей кривой (Decision Curve Analysis, DCA) для оценки клинической полезности модели. На рисунке 8 показана решающая кривая прогностической модели: по оси абсцисс отложена пороговая вероятность, по оси ординат — чистая польза. Синяя кривая отражает чистую пользу при использовании модели для принятия решений, красная и чёрная кривые представляют соответственно две крайние стратегии — вмешательство у всех пациентов и отсутствие вмешательства ни у одного пациента. Видно, что в диапазоне пороговой вероятности примерно 0,12–0,82 кривая модели (синяя) располагается выше либо совпадает с красной и чёрной линиями. Это означает, что при пороговой вероятности ДУВ выше 12% использование данной модели для принятия решения о профилактических мерах обеспечивает положительный чистый выигрыш. Например, при часто используемом пороге около 20% кривая

модели значительно отстоит от кривых вмешиваться у всех и не вмешиваться ни у одного, что указывает на то, что применение модели для проведения профилактических мер у пациентов высокого риска даёт лучший результат, чем неизбирательное вмешательство у всех либо отказ от вмешательства вовсе. Таким образом, анализ решающей кривой демонстрирует, что разработанная прогностическая модель обладает высокой клинической ценностью в достаточно широком диапазоне пороговых вероятностей риска.

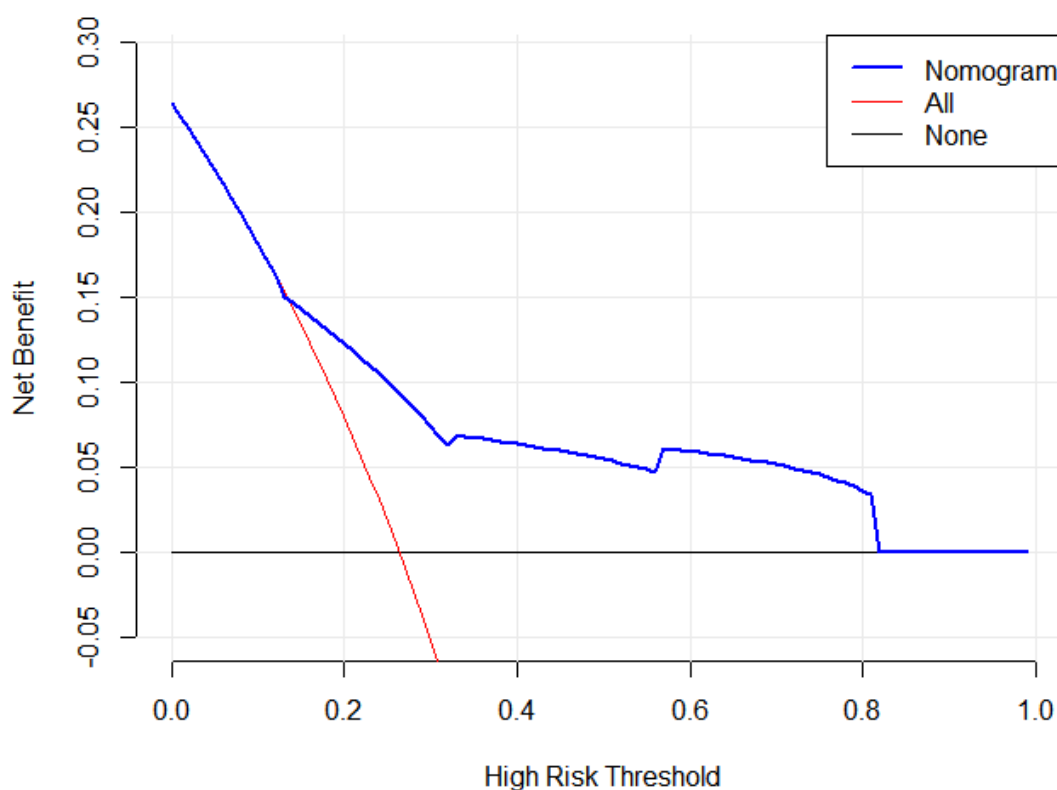


Рисунок 8 – Анализ решающей кривой прогностической модели ДУВ (DCA)

Разработанная номограммная модель ДУВ, по результатам различных проверок, продемонстрировала хорошую дискриминацию, калибровку и клиническую полезность. Модель включает всего два легко собираемых клинических показателя (ХОБЛ и плевральные спайки), поэтому она очень проста в применении. Модель позволяет достаточно точно прогнозировать риск развития ДУВ: для пациентов с высоким прогнозируемым риском во время операции можно

рассмотреть более активные меры профилактики утечки воздуха (например, тщательное ушивание дефектов лёгочной ткани, применение биологического клея или наложение коллагеновой заплаты), тогда как для пациентов с низким прогнозируемым риском можно избежать лишних превентивных вмешательств.

ГЛАВА 4. СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ УТЕЧКИ ВОЗДУХА В ИЗОЛИРОВАННОМ ЛЕГКОМ СВИНЬИ И СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕРМЕТИЗИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ

4.1 Проверка эффективности созданной модели утечки воздуха *ex vivo*

В настоящем исследовании была создана стандартизованная модель утечки воздуха в изолированном легком свиньи для оценки эффективности различных материалов герметизации легочной ткани. Перед нанесением каких-либо герметизирующих средств мы провели базовое тестирование всех образцов легких с дефектами. При пошаговом повышении вентиляционного давления до 20 см вод. ст. методом орошения физиологическим раствором на всех участках дефекта наблюдалось обильное и непрерывное выделение пузырьков воздуха, что подтвердило успешное воспроизведение модели утечки. По мере увеличения давления до 50 см вод. ст. явление утечки усугублялось: по краям дефекта было заметно незначительное разрывание ткани легкого под воздействием воздушного потока. Это показало, что одной лишь эластической ретракции легочной ткани недостаточно для самопроизвольного закрытия дефекта.

Разработанная *ex vivo* модель продемонстрировала высокую пригодность для оценки материалов, предназначенных для герметизации утечек воздуха из легкого. Поскольку в модели исключены мешающие факторы, присущие экспериментам на живых животных, и для всех экспериментальных групп обеспечены идентичные условия нагрузочного давления, мы смогли визуально наблюдать появление пузырьков в месте утечки и количественно оценивать прочность фиксации заплат. Это позволило напрямую определять успешность и стабильность герметизации. Результаты испытаний показали, что данная *ex vivo* модель адекватно имитирует клиническую ситуацию утечки воздуха из легочной ткани при высоком давлении ИВЛ. Она эффективно дифференцирует устойчивость различных методов герметизации к повышенному давлению и стабильность их интерфейса,

предоставляя надежную основу для дальнейшего выбора оптимальной стратегии устранения утечки.

4.2 Эффективность герметизации при отдельном применении разных герметиков

В экспериментах с герметизацией дефекта только одним материалом мы сравнили эффективность трех различных герметиков: акрилатного латексного герметика (ЛТК), фибринового клея (Криофит) и цианоакрилатного клея (Glubran2). Как показано на рисунке 9, время полимеризации этих герметиков при их раздельном применении существенно различалось, а в таблице 16 приведены значения максимального выдерживаемого давления для каждого материала в нашей *ex vivo* модели. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных различиях в скорости отверждения и способности удерживать давление между испытываемыми материалами. Клей Glubran2 полимеризовался быстрее всех и выдерживал самое высокое давление: без использования заплаты он способен противостоять приблизительно 40 см вод. ст. давления в дыхательных путях без возникновения утечки. У клея Криофит время схватывания было средним, и он выдерживал давление до 30 см вод. ст. Герметик ЛТК отверждался медленнее всего и демонстрировал наименьшую устойчивость – порядка 20 см вод. ст. максимального давления.

Таким образом, при отдельном применении цианоакрилатного клея Glubran2 эффективность герметизации в *ex vivo* модели была заметно выше, чем у двух других материалов. Группа Glubran2 (без заплаты) достигла наибольшего порога давления, при котором не возникала утечка воздуха. Однако при дальнейшем повышении вентиляционного давления до ≥ 40 см вод. ст. во всех группах, где использовался только герметик без заплаты, неизбежно появлялись утечки разной степени.

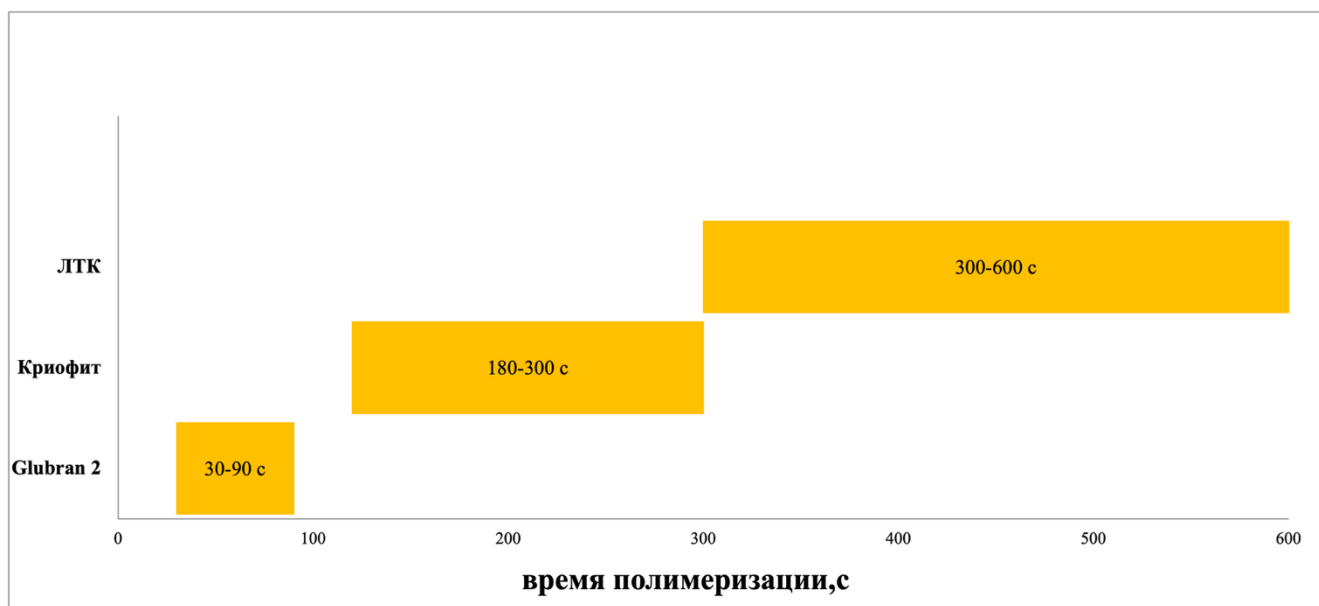


Рисунок 9 – Сравнение времени полимеризации герметиков

Таблица 16 – Сравнение эффективности герметизации при раздельном применении различных герметиков

Тип герметика	Среднее время полимеризации (с)	Среднее макс. выдерживаемое давление (см вод. ст.)	Основная причина отказа герметизации
Glubran2 (цианоакрилатный клей)	60 ± 15 с	40,0 ± 0,0 см вод. ст.	Появление щелей по периферии на границе клея и ткани
Криофит (фибриновый клей)	240 ± 45 с	30,0 ± 0,0 см вод. ст.	Разрыв материала в центральной части
ЛТК (акрилатный латексный герметик)	450 ± 75 с	20,0 ± 0,0 см вод. ст.	Полное отслаивание герметика от ткани по всему интерфейсу

4.3 Повышение эффективности герметизации при совместном использовании коллагеновой заплаты

Чтобы преодолеть ограничение, заключающееся в склонности герметика к разгерметизации при высоком давлении, мы использовали резорбируемую

коллагеновую заплату в качестве механической опоры в сочетании с тремя указанными герметиками. Сравнение максимального выдерживаемого давления показало, что при совместном применении коллагеновой заплаты способность всех трех герметиков противостоять давлению возросла (рисунок 10). Наиболее заметным оказался эффект комбинации клея Glubran2 с коллагеновой заплатой: при повышении давления вентиляции до 50 см вод. ст. (максимум в условиях нашего эксперимента) эта комбинация сохраняла полную герметичность без утечек. Для сравнения, комбинация Кривофита с заплатой выдерживала максимум около 40 см вод. ст., при превышении которого появлялись признаки утечки, а комбинация ЛТК с заплатой дала самый незначительный прирост устойчивости – примерно при 25 см вод. ст. заплата отделялась от поверхности легкого и утечка возобновлялась. Таким образом, влияние коллагеновой заплаты на эффективность герметизации различалось для разных материалов. В случае цианоакрилатного клея Glubran2, обладающего наивысшей адгезией и самой быстрой полимеризацией, заплата обеспечила дополнительную механическую поддержку, повысив порог герметизации примерно с 40 до 50 см вод. ст. Однако для фибринового клея и акрилатного латексного герметика, ввиду ограниченной прочности и более медленного отверждения этих материалов, добавление заплаты увеличило их максимально выдерживаемое давление лишь на 10 и 5 см вод. ст. соответственно по сравнению с их отдельным применением. Это указывает, что решающим фактором, определяющим верхний предел эффективности герметизации, остаются собственные свойства самого герметика.

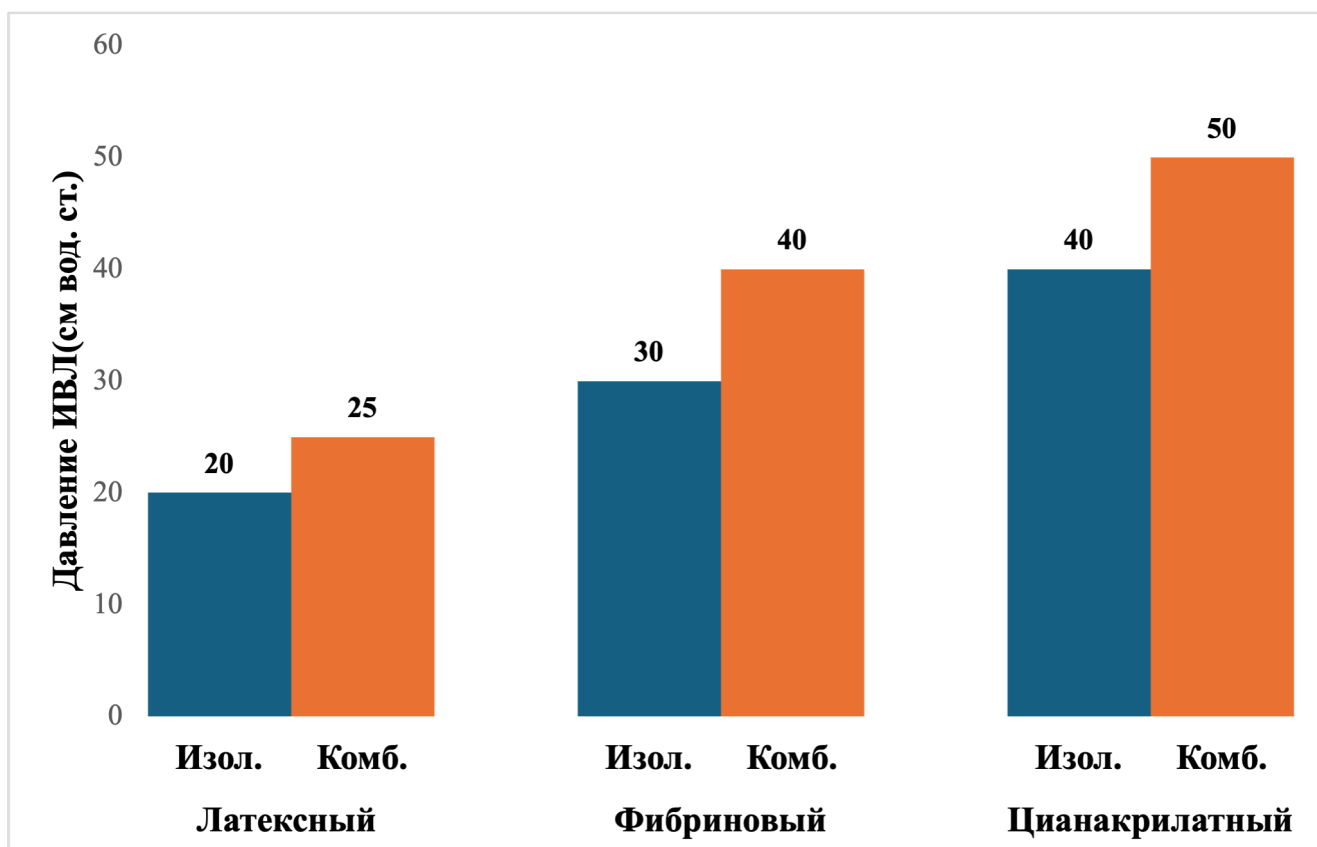


Рисунок 10 – Сравнение максимального выдерживаемого давления при различных вариантах герметизации

Помимо различий в выдерживаемом давлении, комбинации материалов значительно отличались и по стабильности их интерфейса при высоком давлении (рисунок 11). В группе Glubran2 + заплата на всем диапазоне давления сохранялось прочное сцепление заплаты с легким: заплата оставалась плотно прилегающей к поверхности легкого, без каких-либо признаков расслоения или смещения. Степень стабильности интерфейса этой комбинации оценивалась как 0 баллов. Даже при максимальном давлении 50 см вод. ст. данная комбинация на 100% предотвращала утечку воздуха, что свидетельствует о высокой прочности интерфейсного соединения. В комбинации Кристофит + заплата при воздействии средних и высоких давлений отмечались легкие признаки нестабильности интерфейса: при достижении 40 см вод. ст. локально по краю заплаты наблюдалось незначительное расслоение (< 10%) с выходом небольшого числа пузырьков, однако в целом заплата не смещалась. Это соответствует 1 баллу стабильности. Для сравнения, комбинация ЛТК + заплата продемонстрировала худшую стабильность интерфейса

и не смогла полностью воспользоваться поддержкой заплаты. При повышении давления до 25 см вод. ст. заплата полностью отделялась от поверхности легкого, что приводило к быстрому возобновлению и распространению утечки, стабильность интерфейса при этом оценивалась в 2 балла.

Таким образом, полученные результаты показывают, что применение коллагеновой заплаты в качестве механического каркаса значительно повышает долговечность герметизации цианоакрилатным клеем, позволяя сохранять целостность интерфейса даже при высоком давлении. Однако для герметиков с недостаточной прочностью или эластичностью заплата способна лишь в некоторой степени отсрочить появление утечки и не в состоянии компенсировать недостаточную адгезионную прочность самого материала. Когда давление достигает критического уровня для каждого герметика, соответствующие комбинации все равно претерпевают разрушение интерфейса.

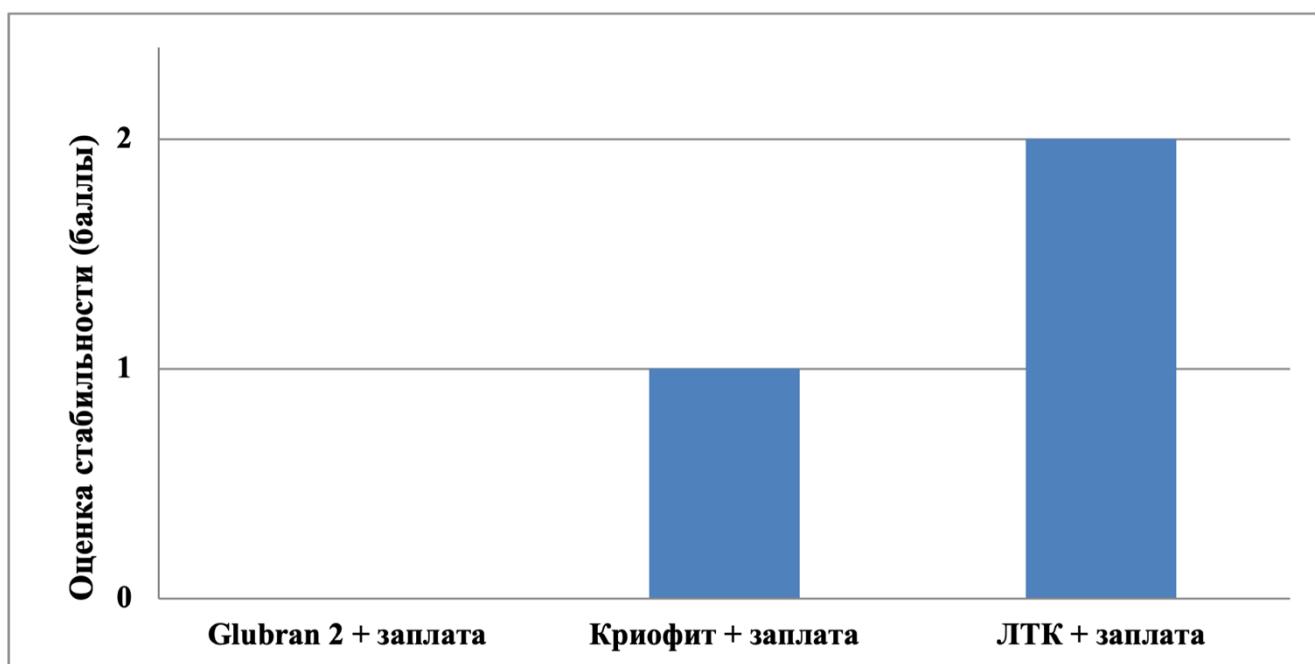


Рисунок 11 – Балльная оценка стабильности интерфейса (0 баллов = отсутствие расслоения, 2 балла = полное отслоение заплаты)

4.4 Определение оптимальной методики герметизации

На основе комплексной оценки результатов всех шести экспериментальных групп, с учетом эффективности герметизации и удобства применения, было установлено, что комбинация цианоакрилатного клея Glubran2 с коллагеновой заплатой демонстрирует наилучший эффект герметизации в условиях нашей *ex vivo* модели.

ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕРМЕТИЗАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

5.1 Немедленный эффект герметизации и длительность операции

У всех экспериментальных животных во время операции успешно сформирована модель утечки воздуха из легкого, степень утечки достигала 3 уровня по Маккьярини (непрерывное выделение пузырьков, что соответствует тяжелой утечке). После проведения герметизации наблюдались значительные различия в непосредственном эффекте устранения утечки воздуха между группами. В экспериментальной группе (коллагеновая заплата + клей) после первичного закрытия дефекта на поверхности легкого ни у одного из 5 кроликов не отмечалось выделения пузырьков воздуха — однократная герметизация оказалась успешной в 100% случаев. В контрольной группе (только клей) после первичной герметизации на поверхности легких некоторых кроликов все же наблюдались небольшие пузырьки, выходящие через оставшиеся щели по краю раны, что потребовало дополнительного нанесения клея для заполнения этих щелей. У 2 кроликов контрольной группы даже после добавления клея сохранялась незначительная утечка, однако в результате повторного аккуратного добавления небольших порций клея, в конце концов и в этих случаях удалось добиться отсутствия пузырьков на поверхности легкого во время операции (соответствует 0 степени по Маккьярини).

Мы также сравнили длительность хирургического вмешательства в экспериментальной и контрольной группах. Медиана времени операции в экспериментальной группе составила 99 минут, тогда как в контрольной — 120 минут. Хотя операции в экспериментальной группе в среднем длились несколько меньше, это различие не достигло статистической значимости ($p = 0,059$) (таблица 17).

Таблица 17 – Продолжительность операции в экспериментальной и контрольной группах

Параметр	Экспериментальная группа (n = 5)	Контрольная группа (n = 5)	z-критерий Манна–Уитни	p
Продолжительность операции	99,0 (93,0; 115,0)	120,0 (110,0; 138,0)	-1,886	0,059

5.2 Общее состояние животных и послеоперационное наблюдение

Все кролики благополучно перенесли операцию и успешно вышли из наркоза, периоперационной летальности не наблюдалось. В послеоперационном периоде общее состояние животных было хорошим, признаков выраженной дыхательной недостаточности не отмечалось. Лишь у некоторых кроликов контрольной группы в ранние сроки после операции наблюдалось незначительное учащение дыхания и снижение сатурации кислорода ниже 80%, после своевременно проведенной поддерживающей терапии (кислородная ингаляция и др.) эти симптомы постепенно исчезли. У кроликов экспериментальной группы частота и ритм дыхания на протяжении всего наблюдения оставались нормальными. В течение 6–12 часов после операции большинство животных восстановило прием пищи и воды, к 24 часам активность постепенно увеличивалась, температура тела сохранялась в пределах нормы, поведение практически соответствовало уровню. В целом динамика восстановления не имела существенных различий между экспериментальной и контрольной группами.

Примерно через одну неделю после операции у одного кролика в каждой группе отмечалось снижение аппетита и прогрессирующее истощение, что потребовало усиленного питания и тщательного наблюдения. Послеоперационные раны у всех кроликов зажили хорошо, признаков инфекции раны или патологического кровотечения в области вмешательства не выявлено.

5.3 Постоперационная оценка по данным КТ органов грудной клетки

Для объективной оценки наличия остаточной утечки воздуха в легких после операции и влияния утечки на расправление легкого мы проводили обзорную КТ грудной клетки у выживших кроликов на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после операции (рисунок 12). При анализе снимков особое внимание обращалось на наличие пневмоторакса и плеврального выпота. Поскольку целью эксперимента была строгая оценка герметизирующего эффекта клея, по завершении ушивания раны мы лишь кратковременно устанавливали плевральный дренаж для откачивания воздуха и удаляли его еще до пробуждения кролика, постоянный дренаж в послеоперационном периоде не оставляли. Такой подход привел к тому, что к 1-м суткам после операции у всех животных в плевральной полости сохранялось небольшое количество воздуха. Согласно результатам КТ на 1-е сутки, как в экспериментальной, так и в контрольной группе у всех кроликов имелся пневмоторакс различной степени выраженности (рисунок 13). Газ располагался главным образом в верхушке плевральной полости на стороне операции, не вызывая смещения средостения и не сопровождаясь заметным плевральным выпотом. Предполагается, что этот небольшой пневмоторакс обусловлен остаточным воздухом, сохранившимся в плевральной полости после операции, а также попаданием небольшого объема воздуха при удалении дренажа. Тем не менее общее состояние всех кроликов на 1-е сутки было хорошим, небольшой пневмоторакс не оказал заметного влияния на их дыхательную и сердечно-сосудистую деятельность.



Рисунок 12 – Положение кролика при проведении КТ органов грудной клетки

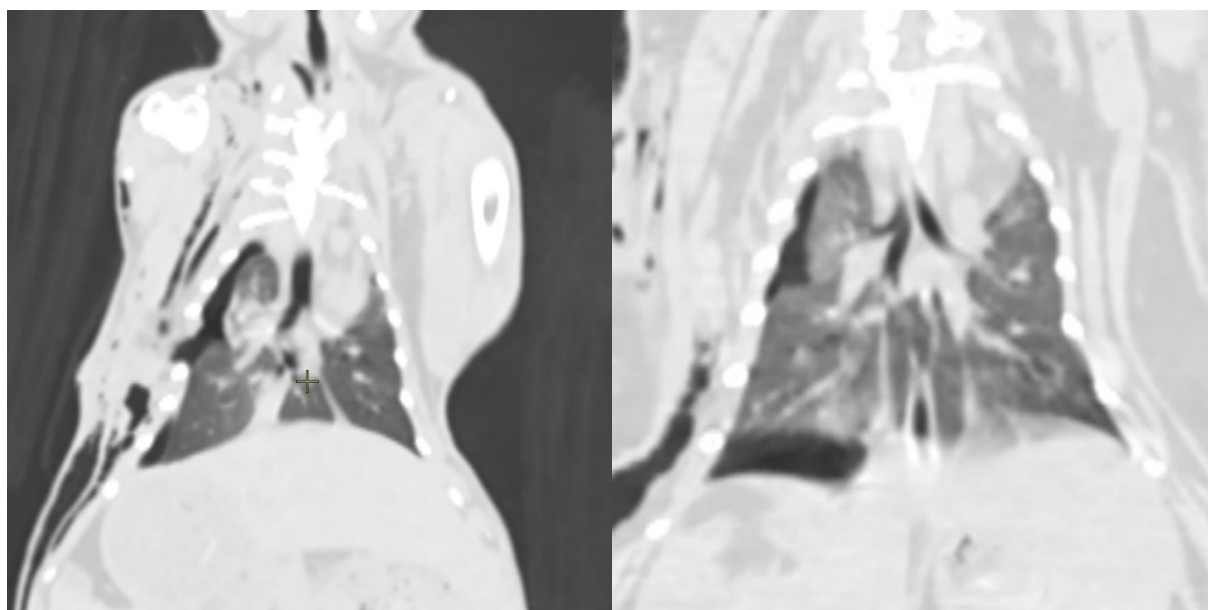


Рисунок 13 – КТ грудной клетки кроликов экспериментальной и контрольной групп на 1-й после операции

В последующие сроки наблюдения различия между группами в эффективности долгосрочной герметизации легких постепенно нарастали (таблица 18). Повторная КТ на 7-е сутки показала отсутствие свободного газа в плевральной полости у всех 5 кроликов экспериментальной группы, признаков пневмоторакса

выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии длительной утечки воздуха (рисунок 14).

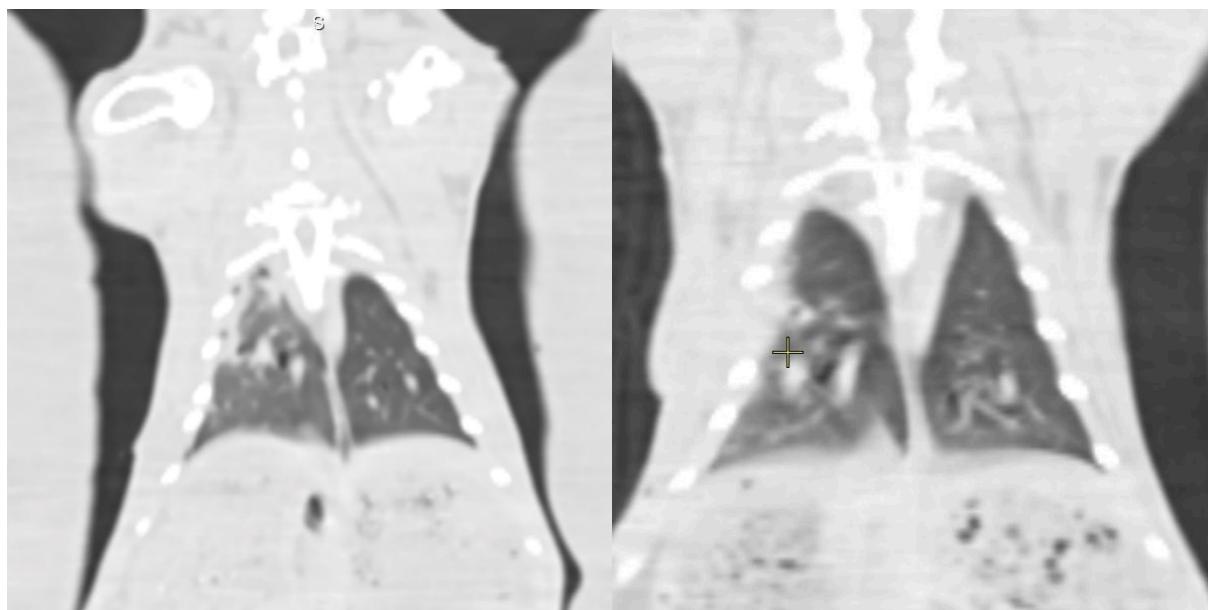


Рисунок 14 – КТ грудной клетки кроликов экспериментальной групп на 7-й после операции

В контрольной группе у 2 из 5 кроликов на 7-е сутки на КТ по-прежнему визуализировался пневмоторакс, что указывает на продолжающуюся утечку воздуха вследствие замедленного заживления дефекта. У кролика № 4 контрольной группы на 7-е сутки обнаружен пневмоторакс среднего объема на оперированной стороне (рисунок 15), сопровождавшийся учащенным дыханием и снижением активности, ему своевременно проведена чрескожная плевральная пункция с эвакуацией воздуха и симптоматическая терапия. У кролика № 2 контрольной группы на 7-е сутки наблюдался рецидив пневмоторакса, сопровождающийся выраженной подкожной эмфиземой (рисунок 16). В соответствии с протоколом эксперимента у этих двух животных была диагностирована послеоперационная длительная утечка воздуха (ДУВ). Кроме указанных случаев, у остальных 3 кроликов контрольной группы на 7-е сутки больше не наблюдалось признаков пневмоторакса, легкие были полностью расправлены.

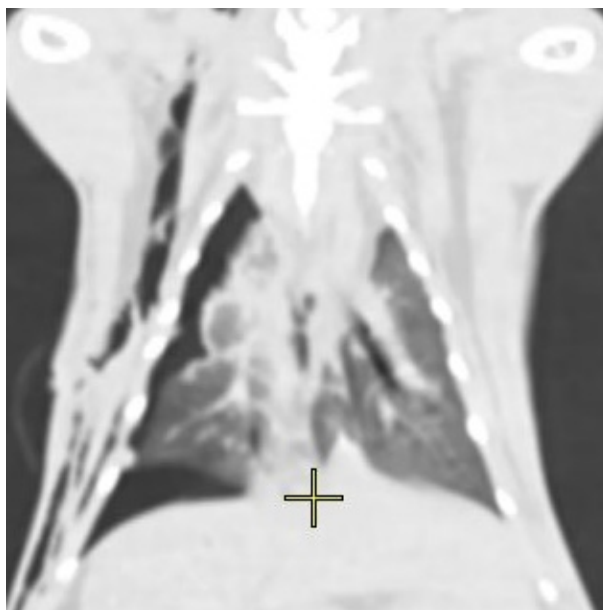


Рисунок 15 – КТ грудной клетки кролика № 4 контрольной группы на 7-й после операции

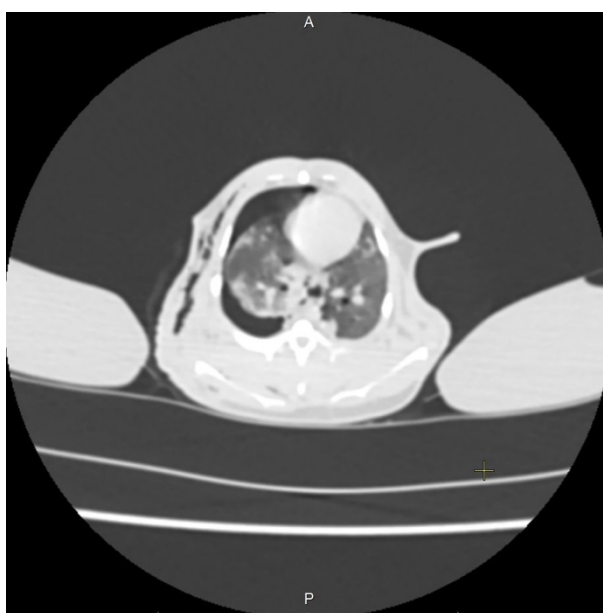


Рисунок 16 – КТ грудной клетки кролика № 2 контрольной группы на 7-й после операции

При наблюдении до 14-х суток у оставшихся 4 кроликов экспериментальной группы (1 кролик был эвтаназирован на 7-е сутки для гистологического исследования) на КТ грудной клетки не выявлено отклонений: признаков пневмоторакса или плеврального выпота не отмечалось, легкие оставались хорошо расправленными. В контрольной группе на 14-е сутки (исключая эвтаназированного кролика № 2) у кролика № 4 на КТ по-прежнему определялся пневмоторакс среднего объема, длительная утечка воздуха у него еще не

ликвидирована, при этом отмечались снижение аппетита и прогрессирующее истощение. Было решено провести ему эвтаназию с забором образцов для гистологического анализа. У остальных выживших кроликов контрольной группы на 14-е сутки признаков пневмоторакса или выпота не выявлено. На 21-е и 28-е сутки после операции контрольная КТ грудной клетки оставшихся кроликов обеих групп не обнаружила признаков пневмоторакса или патологического выпота, легкие всех выживших животных оставались полностью расправленными, новых случаев утечки воздуха не возникло.

Таблица 18 – Частота пневмоторакса у кроликов после операции (экспериментальная vs контрольная группа)

Срок после операции	Пневмоторакс	Группа, n (%)		Всего	χ^2	p
		Эксперимент	Контроль			
КТ через 7 дней	Нет	5(100,00)	3(60,00)	8(80,00)	2,5	0,114
	Да	0(0,00)	2(40,00)	2(20,00)		
Общий		5	5	10		
КТ через 14 дней	Нет	4(100,00)	3(75,00)	7(87,50)	1,143	0,285
	Да	0(0,00)	1(25,00)	1(12,50)		
Общий		4	4	8		

5.4 Межгрупповое сравнение отдаленных результатов герметизации

В контрольной группе (5 кроликов) у 2 животных развилась ДУВ, частота 40%, тогда как в экспериментальной группе (5 кроликов) случаев ДУВ не отмечено (0%) (таблица 19). Общая частота ДУВ по двум группам составила 20% (2/10). Статистический анализ показал отсутствие значимых различий ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,114$), что, вероятно, обусловлено малым объемом выборки. Однако в абсолютном выражении успешность долгосрочной герметизации утечки воздуха в легких в экспериментальной группе заметно превосходит результаты контрольной (100% против 60%, то есть частота ДУВ 0% против 40%).

Таблица 19 – Частота длительной утечки воздуха (ДУВ) у кроликов в экспериментальной и контрольной группах

Группа	Без ДУВ, n (%)	С ДУВ, n (%)	χ^2	p
Экспериментальная (n = 5)	5 (100)	0 (0)	2,5	0,114
Контрольная (n = 5)	3 (60)	2 (40)		

Таким образом, экспериментальное исследование подтвердило преимущества использования комбинированного состава (коллагеновая заплатка + клей Glubran2) по сравнению с изолированным применением клея. Экспериментальная методика обеспечила 100% герметичность первичной интраоперационной герметизации, исключив необходимость повторного нанесения материала, характерную для контрольной группы. Применение усовершенствованного комбинированного состава для герметизации существенно не увеличило продолжительность операции и в определенной степени даже способствовало ее сокращению. Эффективность комбинированного подхода оказалась выше: в экспериментальной группе полностью отсутствовали случаи ДУВ и рецидива пневмоторакса в послеоперационном периоде, тогда как в контрольной группе частота ДУВ составила 40%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенный способ формирует более надежный и устойчивый герметизирующий барьер, способствуя благоприятному течению восстановительного периода.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦИАНОАКРИЛАТНОГО КЛЕЯ GLUBRAN2 В СОЧЕТАНИИ С КОЛЛАГЕНОВОЙ ЗАПЛАТОЙ ПРИ ГЕРМЕТИЗАЦИИ УТЕЧКИ ВОЗДУХА ИЗ ЛЕГКОГО

6.1 Дегградация и резорбция клеевых материалов (макроскопическое наблюдение)

На 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после операции мы проводили макроскопическую оценку герметизирующих материалов, имплантированных в плевральную полость кроликов обеих групп. Результаты показали, что в обеих группах во все сроки в области герметизации были видны остатки клеевого материала, однако с течением времени объем материала постепенно уменьшался и он все более интегрировался с окружающими тканями. Тем не менее в течение 4-недельного периода наблюдения клеевой материал так и не подвергся полной дегградации и резорбции (рисунок 17).

На 7-е сутки в экспериментальной группе на поверхности легкого была отчетливо видна белесоватая коллагеновая заплата, плотно прилегающая к легкому, вокруг нее отмечалось небольшое количество фибриноподобных наложений. В контрольной группе на месте устраненного дефекта легкого наблюдалась тонкая пленка засохшего клея бледно-желтого цвета, эта пленка была довольно хрупкой, без эластичности, с наличием мелких трещин и незначительного фиброзного экссудата по краям. На 14-е сутки площадь коллагеновой заплаты в экспериментальной группе заметно уменьшилась и истончилась, часть материала уже резорбировалась, поверхность области дефекта покрывал тонкий слой грануляционной ткани. В контрольной группе остатки клеевой пленки на поверхности легкого размягчились и постепенно слились с окружающими тканями. На 21-е сутки в экспериментальной группе на месте дефекта на поверхности заплаты все еще были видны следы небольшого количества очень тонкого желеобразного остатка, в контрольной группе на поверхности легкого также

отмечалось небольшое количество желеобразных остатков клея, окруженных новообразованной фиброзной тканью. К 28-м суткам у экспериментальной группы большая часть заплаты на поверхности легкого оказалась покрыта новой тканью, остались лишь крайне незначительные количества желеобразного материала, локально наблюдалась тонкая поверхностная рубцовая ткань. У контрольной группы сохранившаяся клеевая пленка была окружена плотной фиброзной тканью, при этом фиброзная ткань на поверхности легкого была умеренно утолщена. В течение всего периода наблюдения в области дефекта у животных обеих групп не выявлено признаков абсцесса, инфекции или других патологических изменений.

Одновременно на всех сроках наблюдения у животных обеих групп формировались легкие или умеренные плевральные сращения между легким и соседними структурами (грудная стенка, средостение). Медиана балльной оценки плевральных сращений составила 1 балл, что соответствует отсутствию спаек или наличию лишь единичного нежного спайчного тяжа, различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$; таблица 20). Добавление коллагеновой заплаты не привело к образованию дополнительных плевральных сращений. В плевральной полости у животных обеих групп не отмечено значительных скоплений жидкости, макроскопических признаков инфекции или выраженного воспаления не наблюдалось.

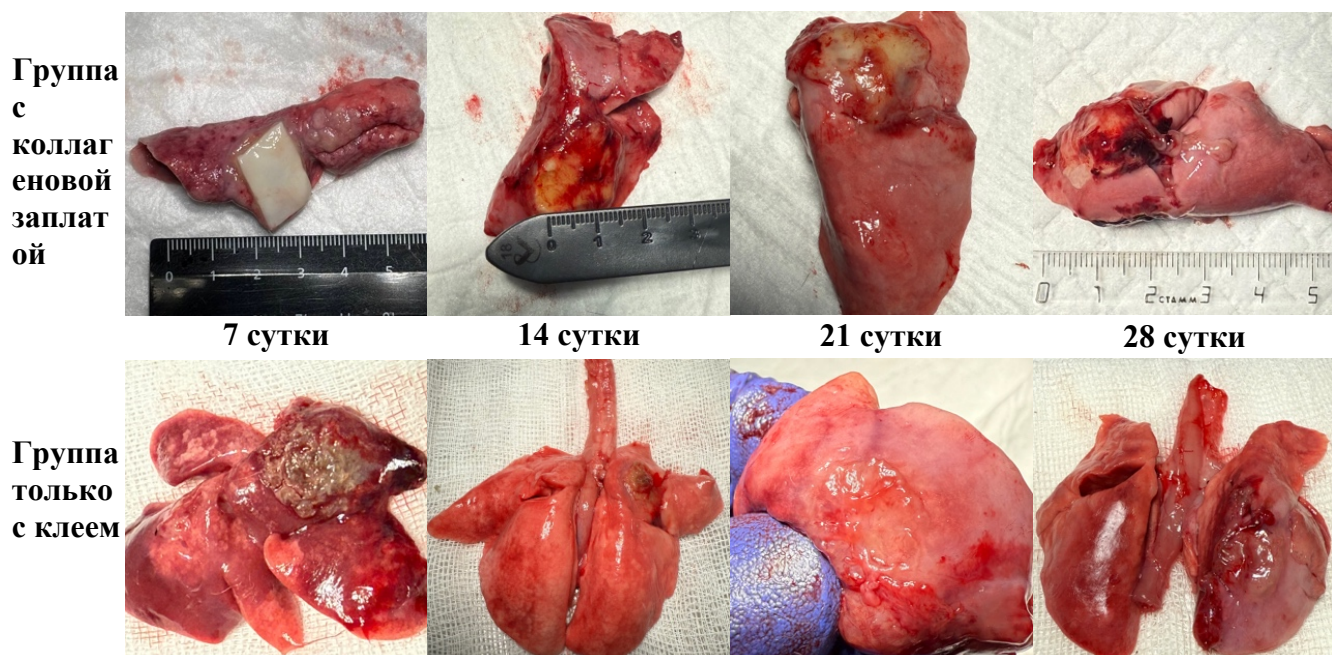


Рисунок 17 – Макроскопические изменения герметизирующего материала в области дефекта у кроликов с течением времени

Таблица 20 – Сравнение степени плевральных сращений у животных экспериментальной и контрольной групп

Параметр	Группа, М (Q ₁ , Q ₃)		Z-статистика	p
	Экспериментальная (n = 5)	Контрольная (n = 5)		
Балл на плевральные сращения	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,5)	-0,149	0,881

6.2 Результаты гематологических и биохимических исследований

В течение всего периода наблюдения мы регулярно проводили анализы крови для оценки общей реакции организма на герметизирующие материалы и показателей безопасности у кроликов обеих групп. Сравнение результатов общего анализа крови (ОАК) между экспериментальной и контрольной группами приведено в таблице 21. Перед операцией медианы количества лейкоцитов в группах составляли 7,8 и 8,9 ($\times 10^9/\text{л}$) соответственно, разница статистически незначима ($p = 0,295$).

На 7-е сутки после операции общее число лейкоцитов в обеих группах транзиторно увеличилось. На этом сроке (7-е сутки) уровень лейкоцитов в контрольной группе (медиана $10,6 \times 10^9/\text{л}$) был статистически значимо выше, чем в

экспериментальной группе (медиана $8,3 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,028$). В дальнейшем количество лейкоцитов в обеих группах достигло своего максимума на 14-е сутки, причем в контрольной группе этот показатель по-прежнему был выше, чем в экспериментальной. В последующем количество лейкоцитов постепенно снижалось, и к 28-м суткам после операции в обеих группах приблизилось к исходному уровню (рисунок 18А). Во все сроки наблюдения медианы лейкоцитов у животных обеих групп оставались в пределах нормы. За исключением 7-х суток, в остальные периоды межгрупповые различия были статистически незначимы, и признаков выраженной воспалительной реакции не отмечалось.

Что касается лейкоцитарной формулы, на 7-е сутки после операции доля моноцитов в контрольной группе была выше, чем в экспериментальной (медианы 7,0% против 4,0%; $p = 0,045$). На 21-е сутки доля сегментоядерных нейтрофилов в контрольной группе превышала показатель экспериментальной (45,0% против 30,5%; $p = 0,050$). В остальном доли палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и базофилов на всех контрольных сроках статистически значимо не различались ($p > 0,05$).

Таблица 21 – Результаты общего анализа крови (ОАК) кроликов

Параметр	Время	Группа, М (Q ₁ , Q ₃)		Z	p
		Экспериментальная группа	Контрольная группа		
Лейкоциты	До операции	7,8 (5,4; 10,5)	8,9 (7,05; 14,1)	-1,048	0,295
	1-й день после операции	7,8 (5,7; 8,45)	8,9 (6,05; 12,85)	-0,940	0,347
	7-й день после операции	8,3 (7,0; 9,55)	10,6 (9,75; 15,7)	-2,193	0,028
	14-й день после операции	9,2 (6,125; 17,0)	11,35 (8,0; 13,575)	-0,289	0,773
	21-й день после операции	8,3 (8,2; 9,9)	10,1 (5,4; 11,9)	-0,655	0,513
	28-й день после операции	9,65 (8,0; 11,3)	10,55 (10,4; 10,7)	0,000	1,000

Продолжение Таблицы 21

Палочкоядерные нейтрофилы, %	До операции	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	-0,474	0,635
	1-й день после операции	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,5)	-1,491	0,136
	7-й день после операции	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	14-й день после операции	0,0 (0,0; 0,75)	0,0 (0,0; 1,5)	-0,189	0,850
	21-й день после операции	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 3,0)	-0,258	0,796
	28-й день после операции	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	—	—
Сегментоядерные нейтрофилы, %	До операции	54,0 (44,45; 59,5)	54,0 (39,5; 64,0)	-0,106	0,916
	1-й день после операции	59,0 (51,1; 74,0)	56,0 (46,5; 70,0)	-0,210	0,834
	7-й день после операции	70,0 (39,1; 75,5)	58,0 (53,0; 70,5)	-0,313	0,754
	14-й день после операции	39,0 (30,25; 76,25)	50,0 (38,5; 60,0)	-0,866	0,386
	21-й день после операции	30,5 (23,0; 36,0)	45,0 (39,0; 52,0)	-1,964	0,050
	28-й день после операции	36,4 (22,8; 50,0)	69,5 (67,0; 72,0)	-1,549	0,121
Моноциты, %	До операции	6,0 (4,5; 8,7)	8,0 (7,0; 13,0)	-1,596	0,110
	1-й день после операции	4,0 (1,5; 5,85)	5,0 (3,5; 11,0)	-1,471	0,141
	7-й день после операции	4,0 (3,0; 5,4)	7,0 (5,0; 8,5)	-2,003	0,045
	14-й день после операции	8,35 (5,25; 13,925)	9,5 (8,25; 13,0)	-0,289	0,773
	21-й день после операции	8,2 (8,0; 16,0)	7,0 (4,0; 10,0)	-1,091	0,275
	28-й день после операции	10,45 (7,9; 13,0)	7,5 (6,0; 9,0)	-0,775	0,439

Продолжение Таблицы 21

Эозинофилы, %	До операции	0,0 (0,0; 0,5)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	1-й день после операции	0,0 (0,0; 0,75)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,491	0,136
	7-й день после операции	0,0 (0,0; 1,15)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	14-й день после операции	0,0 (0,0; 1,2)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	21-й день после операции	0,0 (0,0; 1,1)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	28-й день после операции	0,3 (0,0; 0,6)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
Базофилы, %	До операции	0,0 (0,0; 0,85)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	1-й день после операции	0,0 (0,0; 0,65)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	7-й день после операции	0,0 (0,0; 1,05)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	14-й день после операции	0,0 (0,0; 2,025)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	21-й день после операции	0,0 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
	28-й день после операции	1,45 (0,0; 2,9)	0,0 (0,0; 0,0)	-1,000	0,317
Лимфоциты, %	До операции	36,0 (33,5; 48,0)	40,0 (25,0; 49,5)	-0,313	0,754
	1-й день после операции	34,0 (23,0; 44,65)	36,0 (25,5; 42,5)	-0,104	0,917
	7-й день после операции	35,0 (19,0; 54,3)	35,0 (23,0; 40,5)	-0,105	0,916
	14-й день после операции	51,0 (18,0; 54,0)	40,0 (31,75; 49,0)	-1,162	0,245
	21-й день после операции	58,1 (47,0; 69,0)	38,0 (26,0; 48,0)	-1,528	0,127
	28-й день после операции	51,9 (37,0; 66,8)	19,0 (19,0; 19,0)	-1,633	0,102

Результаты анализа сывороточных биохимических показателей представлены в таблице 22. После операции уровень АЛТ в обеих группах претерпевал определенные колебания, однако различия между группами на каждом временном этапе не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Перед операцией медиана АЛТ в экспериментальной группе составляла 44,2 Ед/л, в контрольной – 40,4 Ед/л. На 1-е сутки после операции в контрольной группе отмечался

транзиторный подъем АЛТ до 73,5 Ед/л, тогда как в экспериментальной он составил 41,1 Ед/л, разница между группами была несущественной. На 7-е сутки уровень АЛТ в экспериментальной группе был немного ниже, чем в контрольной (52,9 против 60,0 Ед/л, $p = 0,754$). К 14-м суткам медиана АЛТ в экспериментальной группе повысилась до 65,15 Ед/л, превысив показатель контрольной группы (45,75 Ед/л), однако это различие не достигло значимости ($p = 0,083$). На 21-е и 28-е сутки уровни АЛТ в обеих группах постепенно снизились до значений, близких к предоперационным (рисунок 18Б).

Таблица 22 – Результаты биохимического анализа крови (АЛТ, креатинин)

Параметр	Время	Группа, М (Q ₁ , Q ₃)		Z	p
		Экспериментальная группа	Контрольная группа		
АЛТ	До операции	44,20 (23,35; 89,70)	40,40 (33,70; 50,35)	-0,104	0,917
	1-й день после операции	41,10 (40,00; 94,70)	73,50 (45,85; 157,60)	-1,358	0,175
	7-й день после операции	52,90 (49,20; 93,60)	60,00 (28,35; 75,65)	-0,313	0,754
	14-й день после операции	65,15 (53,05; 115,43)	45,75 (32,03; 56,85)	-1,732	0,083
	21-й день после операции	54,60 (39,20; 92,80)	46,50 (35,00; 60,30)	-0,655	0,513
	28-й день после операции	36,10 (35,90; 36,30)	48,40 (38,00; 58,80)	-1,549	0,121
Креатинин	До операции	92,0 (84,0; 108,5)	87,0 (82,5; 127,0)	-0,210	0,834
	1-й день после операции	109,0 (91,5; 118,5)	124,0 (87,5; 149,0)	-0,733	0,463
	7-й день после операции	112,0 (90,5; 402,5)	97,0 (77,5; 343,5)	-1,048	0,295
	14-й день после операции	109,0 (85,5; 326,0)	91,5 (78,25; 100,25)	-1,155	0,248
	21-й день после операции	86,0 (63,0; 92,0)	71,0 (70,0; 85,0)	-0,655	0,513
	28-й день после операции	86,0 (85,0; 87,0)	79,5 (79,0; 80,0)	-1,549	0,121

Динамика уровня сывороточного креатинина после операции в обеих группах была в целом сходной (рисунок 18В). В экспериментальной группе креатинин на 1-е сутки после операции немного повысился по сравнению с исходным уровнем, тогда как в контрольной группе его медиана уже на 1-е сутки достигла пика, в экспериментальной группе пик креатинина отмечался на 7-е сутки.

Межгрупповые различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). В дальнейшем показатели креатинина постепенно снижались, и на 21–28-е сутки возвращались приблизительно к исходному уровню. Следует отметить, что в каждой группе был по одному кролику с признаками тяжелого повреждения почек в послеоперационном периоде. У кролика № 4 из контрольной группы на 7-е сутки после операции произошло резкое повышение уровня креатинина, сопровождавшееся выраженным истощением и критическим ухудшением состояния, этому животному была проведена гуманная эвтаназия в тот же день. У кролика № 8 из экспериментальной группы на 7-е сутки после операции уровень креатинина также значительно возрос по сравнению с исходным и существенно превысил норму, хотя к 14-м суткам он снизился примерно на 30% по сравнению с 7-ми сутками, всё же оставался значительно выше нормы. Этот кролик страдал стойкой анорексией и прогрессирующим истощением и умер на 15-е сутки после операции от острой почечной недостаточности. За исключением этих отдельных случаев, у остальных кроликов после операции наблюдалось лишь кратковременное незначительное повышение креатинина, начиная примерно с двух недель показатели креатинина шли на спад и к 21–28-м суткам приближались к исходному уровню. Во все контрольные точки различия уровня креатинина между экспериментальной и контрольной группами статистически не значимы ($p > 0,05$).

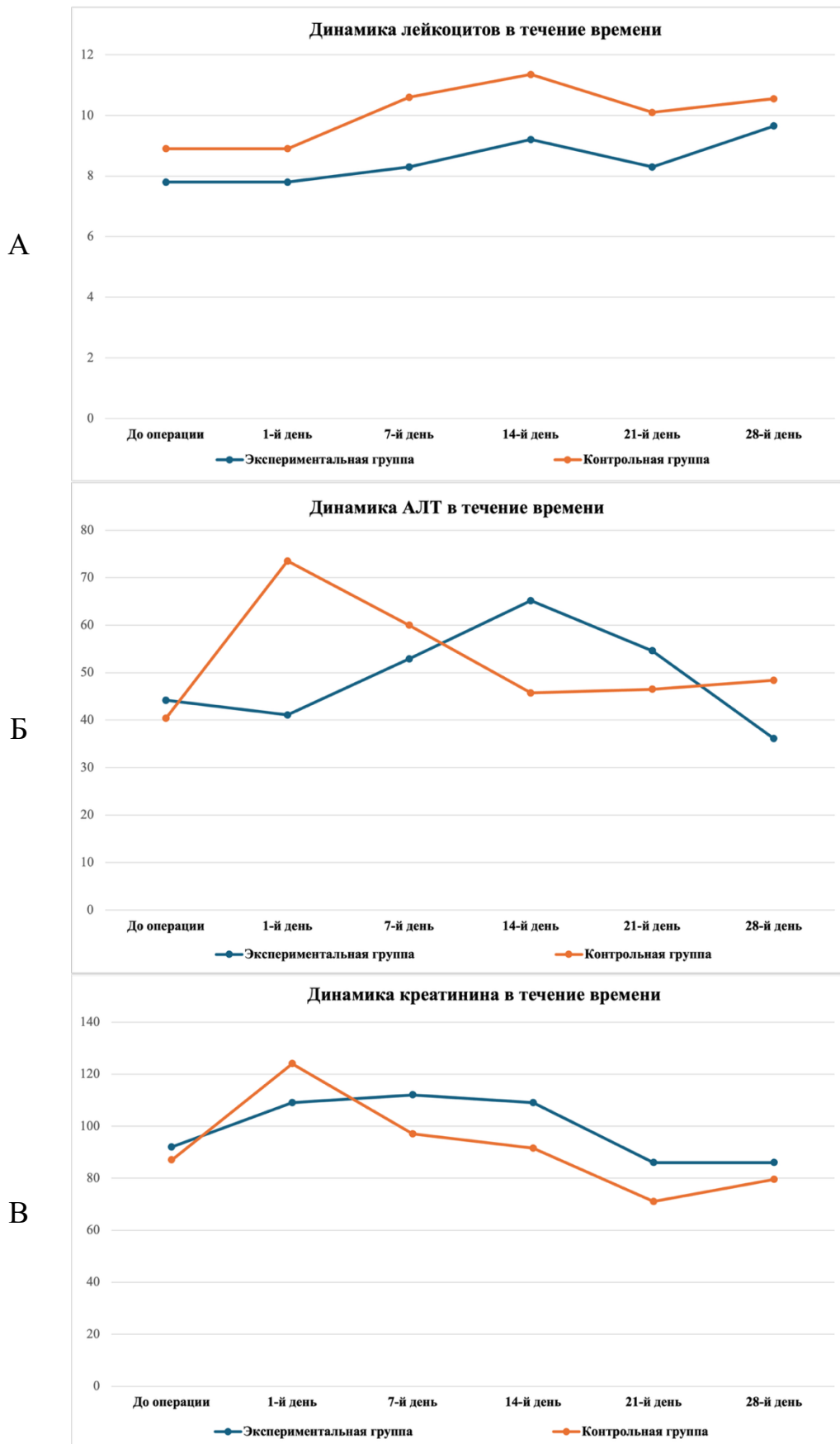


Рисунок 18 – Динамика средних значений показателей в экспериментальной и контрольной группах (линейные графики): А) количество лейкоцитов; Б) уровень АЛТ; В) уровень креатинина

6.3 Результаты гистопатологического анализа

Образец герметизации легкого цианакрилатным клеем на 21 сутки (рисунок 19). На месте дефекта плевры определялся участок применения клея. Сам материал клея отсутствовал, вероятно, растворялся во время гистологической пробоподготовки. Полости были вытянуты вдоль поверхности легкого и были толщиной 300–500 мкм. Иммунная реакция на материал клея была слабой, представленной макрофагами. Материал был окружен соединительнотканной капсулой толщиной 120–300 мкм, состоявшей из тонких параллельно упакованных пучков коллагеновых волокон и веретеновидных фибробластов. На периферии капсула была богато васкуляризирована. Материал представлен тканью легкого, состоящего из альвеол нормального гистологического строения. Местами встречаются очаги уплотнения легочной ткани с сужением просвета альвеол. Альвеолы без секретов в просвете. Содержит большое число артериол, в части из них встречаются лимфоцитарные инфильтраты с тенденцией к образованию фолликулов, преимущественно без светлых центров. Единичные артериолы полнокровны. Участок имплантации не маркирован красителем, зона предполагаемого вмешательства содержит фрагменты плевры с наличием в ней большого числа капилляров. Часть капилляров содержит лимфоциты в просвете. С одного края плевры примыкает и переходит в соединительнотканную капсулу вокруг клея, в другом она располагается близко к полости клея, но оценить их анатомическую целостность не представляется возможным.

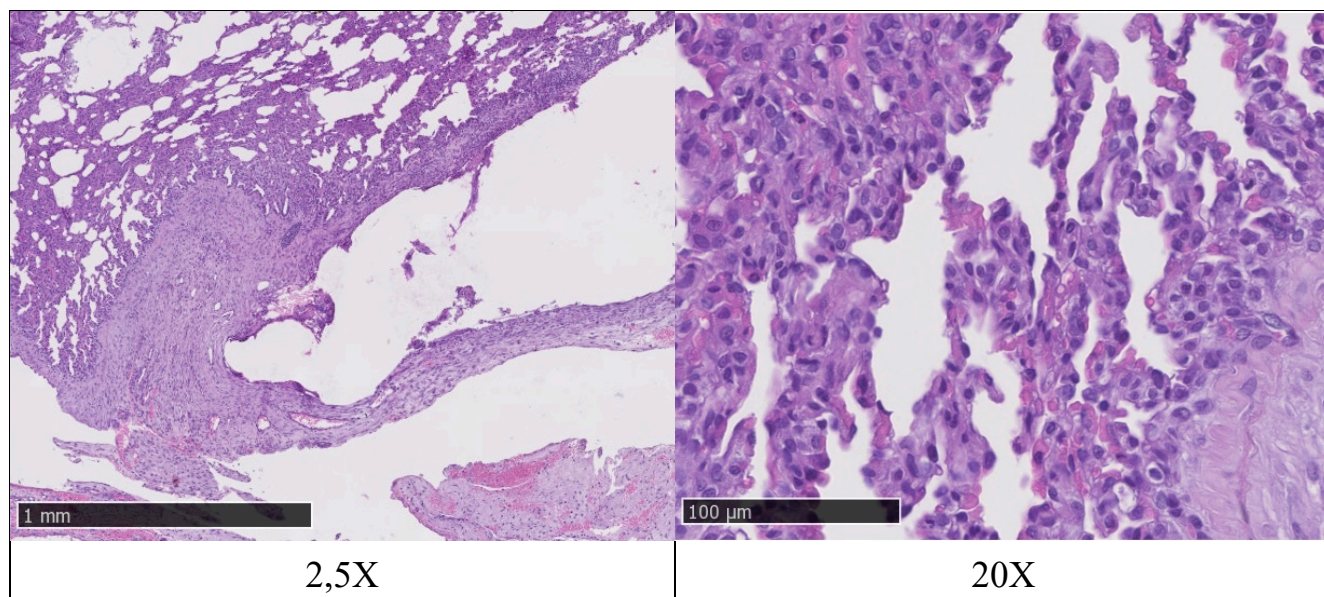


Рисунок 19 – Микропрепараты легких, герметизированных цианакрилатным клеем на 21-е сутки. 2,5 и 20х. Окраска гематоксилин-эозином

Образец герметизации легкого цианакрилатным клеем на 28 сутки (рисунок 20). К этой временной точке материал клея, вероятно, уменьшился за счет макрофагальной резорбции, был представлен тонким слоем, покрывающим поверхность легкого. Гранулематозное воспаление развилось с формированием множества гигантских многоядерных клеток инородных тел. Соединительнотканная капсула также стала более зрелой, состояла из толстых, но все еще рыхлых пучков коллагеновых волокон. Ткань легкого значительно не отличается от предыдущего временного срока. Капилляры плевры расширены и полнокровны, в отличие от предыдущего образца лимфоциты в их просвете не определяются, определяются участки миксоматоза плевры. Фиброз вокруг материала клея обеспечивает герметизацию легкого, продолжая плевру.

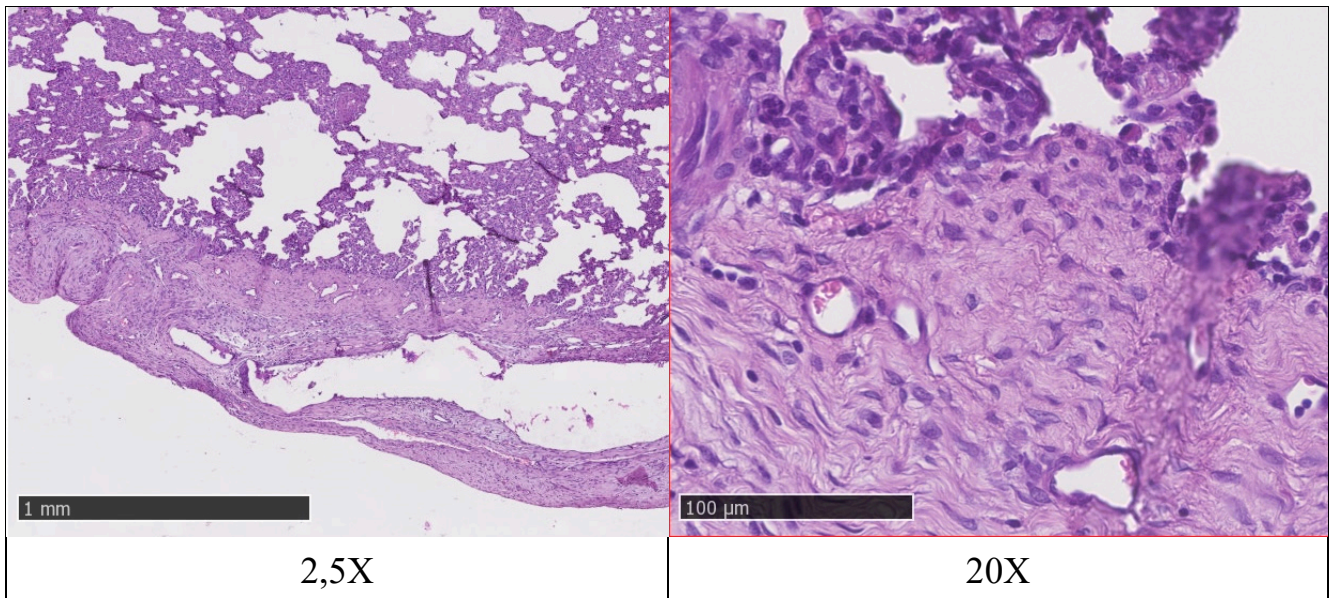


Рисунок 20 – Микропрепараты легких, герметизированных цианакрилатным клеем на 28-е сутки. 2,5 и 20х. Окраска гематоксилин-эозином

Образец герметизации легкого коллагеновой матрицей и цианакрилатным клеем на 21 сутки (рисунок 21). Коллагеновая матрица на этой временной точке была окружена фибрином и кровоизлиянием. Фокусы прорастания матрицы клетками оставались минимальными. Основной причиной воспалительного ответа оставались полости от клея – они на этот срок уже были «пустыми», без базофильного содержимого. Но реакция на них была значительно более выраженной, чем на эту же временную точку в группе без коллагеновой матрицы. Плотные очаги лимфо-макрофагальной инфильтрации и отек окружающей соединительной ткани вместе с кровоизлиянием мешали интеграции коллагеновой мембраны. Ткань легкого на этом временной точке содержала около половины сосудов в состоянии полнокровия. Плевра частично сохраняет анатомическую связь с легочной тканью. Края мембраны располагаются под плеврой, что обеспечивает герметизацию легкого. Соединительная ткань прорастает внутрь мембраны с краев, в этих участках определяются новообразованные капилляры.

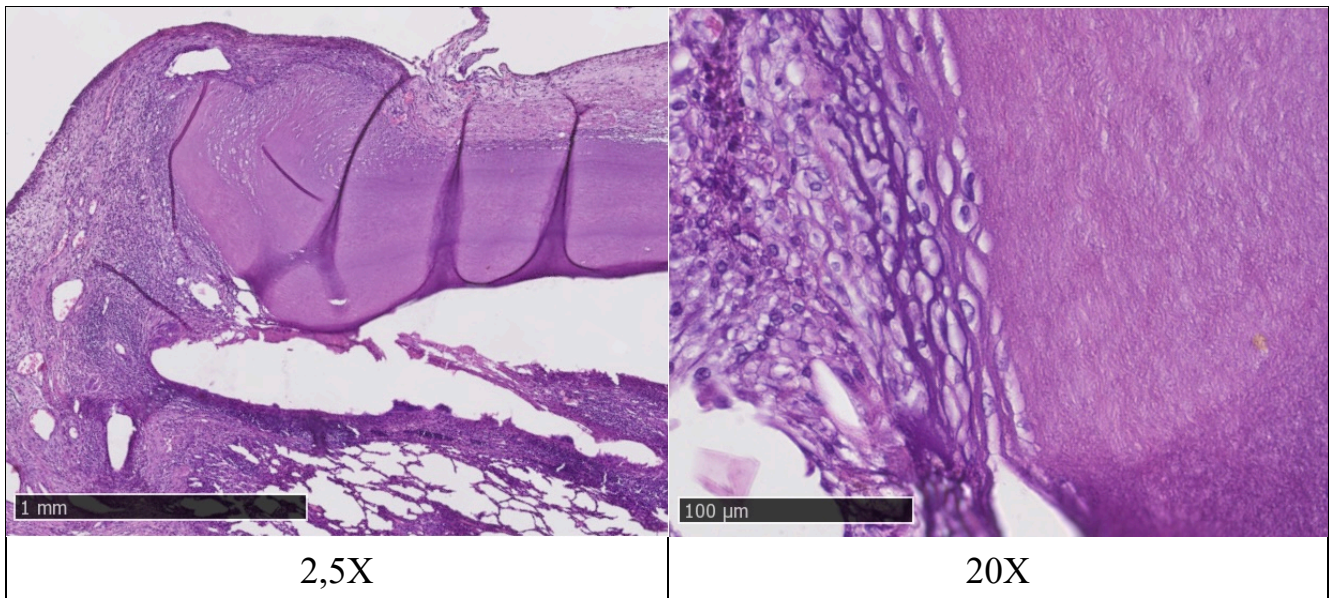


Рисунок 21 – Микропрепараты легких, герметизированных цианакрилатным клеем и коллагеновой мембраной на 21-е сутки. 2,5 и 20х. Окраска гематоксилин-эозином

Образец герметизации легкого коллагеновой матрицей и цианакрилатным клеем на 28-е сутки (рисунок 22). К этой временной точке в коллагеновую мембрану начали активно прорастать клетки, фибробласты и в меньшей степени нейтрофилы. Прорастание происходило преимущественно с периферической стороны мембраны. Сторона мембраны, ориентированная на ткань легкого, прилежала к нему неплотно, вероятно, была разделена организованным фибрином и иммунными клетками. Краевые фрагменты мембраны, примерно по 2 мм с каждой стороны, были разволокнены, в них прорастали сосуды (капилляры), фибробласты, единичные нейтрофилы и макрофаги. На краях мембраны определялись полости от клея, которые были окружены небольшими гранулемами, но рядом с ними определялись ограниченные по площади фокусы лимфомакрофагальной инфильтрации. В ткани легкого сосуды частично полнокровны. Определяются отдельные фокусы лимфоцитарной инфильтрации в адвентиции. Плевра сохраняет анатомическую целостность с тканью легкого. Матрица расположена под плеврой. В плевре имеются участки микросатоза.

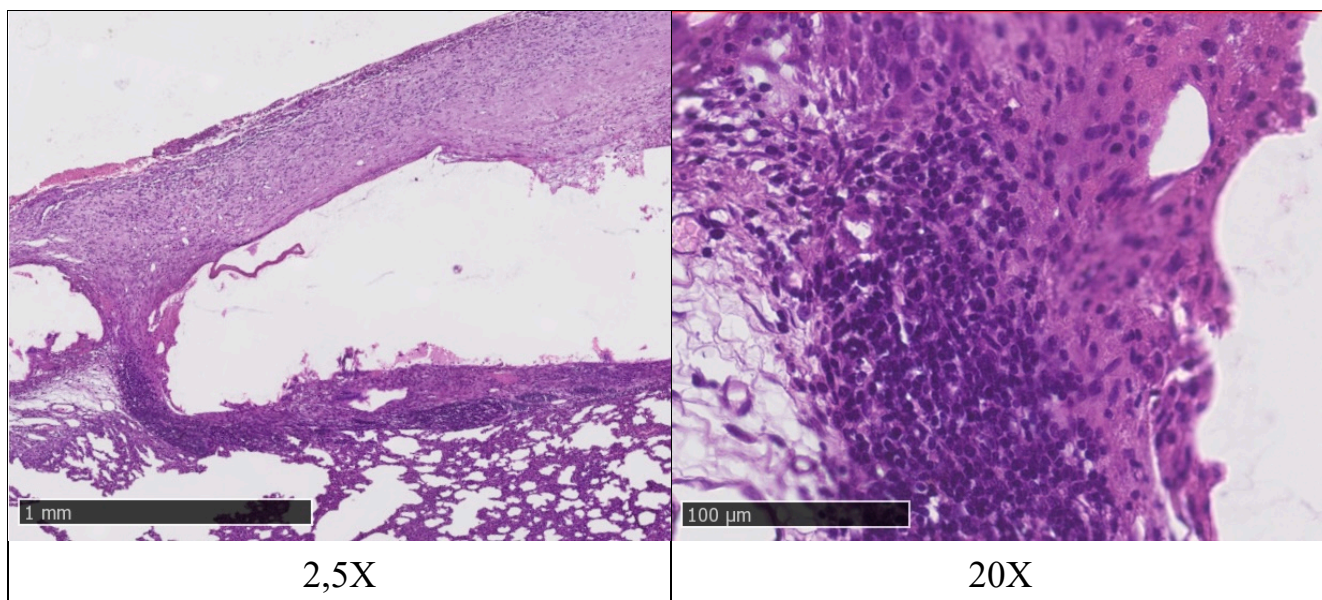


Рисунок 22 – Микропрепараты легких, герметизированных цианакрилатным клеем и коллагеновой мембраной на 28-е сутки. 2,5 и 20х. Окраска гематоксилин-эозином

Таким образом, комплексная оценка результатов исследования подтверждает высокую биосовместимость и безопасность комбинированного применения цианоакрилатного клея Glubran 2 и коллагеновой заплаты. Макроскопические и гистологические данные подтверждают, что наличие коллагеновой матрицы способствует более эффективной интеграции материала с легочной тканью и активной неоваскуляризации по сравнению с изолированным использованием клея. Гематологический анализ показал отсутствие токсического влияния на функции печени и почек, а также выявил менее выраженную системную воспалительную реакцию в раннем послеоперационном периоде в экспериментальной группе. Несмотря на незавершенную резорбцию материалов к 28-м суткам, сформированная соединительнотканная капсула и минимальное образование спаек свидетельствуют о благоприятном профиле биологической безопасности предлагаемого метода герметизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послеоперационная длительная утечка воздуха (ДУВ) по-прежнему остается одним из наиболее распространенных и трудноразрешимых осложнений после резекции легкого, встречаясь в 5–26% случаев. ДУВ приводит к значительному увеличению длительности стояния плеврального дренажа и пребывания в стационаре, повышает риск развития осложнений (инфекция, пневмония, эмпиема) и серьезно влияет на исход лечения пациентов. Таким образом, задача эффективной герметизации легочной ткани для предотвращения ДУВ является одной из актуальных проблем современной торакальной хирургии.

В нашем клиническом ретроспективном исследовании (n=110) частота ДУВ составила 26,36%. У пациентов с ДУВ медиана длительности дренирования плевральной полости (9 дней против 4 дней; $p < 0,001$) и пребывания в стационаре (16 дней против 12 дней; $p < 0,001$) была статистически значимо выше, чем у пациентов без ДУВ. Кроме того, в группе с ДУВ отмечалась более высокая частота тяжелых послеоперационных осложнений, в частности пневмонии ($p = 0,003$) и эмпиемы плевры ($p = 0,023$), что свидетельствует о худших исходах восстановления. При логистическом регрессионном анализе было выявлено, что наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и интраоперационное обнаружение выраженного плеврального спаечного процесса являются независимыми факторами риска развития ДУВ, что совпадает с данными предыдущих исследований [56, 108, 111]. На основании выделенных факторов риска нами была построена номограмма для прогнозирования вероятности ДУВ, ее внутренняя проверка показала хорошую калибровку модели и удовлетворительную дискриминативную способность ($AUC \approx 0,72$). Анализ кривой принятия решений (decision curve analysis) продемонстрировал, что при прогнозируемом риске ДУВ более 20% проведение профилактических вмешательств обеспечивает значительный чистый клинический выигрыш [15]. Таким образом, у пациентов с факторами высокого риска следует до операции тщательно оценивать вероятность

ДУВ и в ходе операции заблаговременно усиливать меры по герметизации легкого, чтобы снизить частоту ДУВ.

В поисках эффективной стратегии снижения частоты ДУВ мы разработали стандартизированную модель утечки воздуха *ex vivo* на изолированном легком свиньи, имитирующую условия искусственной вентиляции легких, и систематически сравнили герметизирующие свойства различных материалов.

Учитывая совокупность факторов — эффективность ликвидации утечки и удобство применения, мы установили, что сочетание цианоакрилатного хирургического клея Glubran2 с коллагеновой заплатой показало в нашей *ex vivo* модели наилучший результат, достоверно превосходя остальные контрольные группы. Эта комбинация сохраняла полное отсутствие утечки воздуха даже при повышении давления в дыхательных путях до 50 см вод. ст., а прочность герметизации была значительно выше, чем у других испытанных материалов. В противоположность этому, применение одного лишь герметика часто не позволяет долго поддерживать плотное закрытие дефекта при высоком давлении и динамических дыхательных движениях: повторные циклы расширения легкого приводят к концентрации напряжений, что может вызывать растрескивание или отслоение герметизирующего слоя [13]. Подобным образом, в эксперименте Kuckelman и соавт. [79] новый пектиновый герметик с заплатой обеспечил 100% мгновенное закрытие травматической утечки воздуха из легкого, существенно превзойдя традиционный фибриновый клей (успех лишь в 20% случаев) и даже стандартное хирургическое ушивание дефекта.

В модели атипичной резекции легкого у лабораторных кроликов мы дополнительно подтвердили эффективность и безопасность стратегии клей Glubran2 + коллагеновая заплата. Результаты показали, что в экспериментальной группе (клей + заплата) после операции ни у одного животного не развилась ДУВ, тогда как в контрольной группе (только клей) ДУВ возникла у 40% животных, то есть коллагеновая заплата значительно усилила герметизирующий эффект цианоакрилатного клея.

Этот вывод находится в полном соответствии с результатами клинических исследований. Так, Sassorossi и соавт. [112] в исследовании, выполненном у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), показали, что применение рассасывающейся заплаты из полигликолевой кислоты (PGA) на линию резекции легкого позволило снизить частоту ДУВ с около 9,1% в контрольной группе до 0 в основной, а также сократило длительность дренирования плевральной полости и пребывания в стационаре (медиана времени дренажа 3,5 дня против 4,5; длительность госпитализации 4 дня против 6 дней). Аналогичным образом, исследование Такака и соавт. [124] продемонстрировало, что покрытие линии ушивания легкого пластинкой из PGA в сочетании с фибриновым клеем обеспечивает оптимальную стойкость к давлению в дыхательных путях *ex vivo*, и в первых пяти клинических случаях применения этой методики не отмечено удлинения времени послеоперационной утечки воздуха.

Наш эксперимент также наглядно подтвердил явные преимущества комбинации заплаты с клеем в немедленном устранении утечки. У всех 5 кроликов экспериментальной группы во время операции утечка воздуха была полностью ликвидирована (0 степень по классификации Macchiarini), тогда как в контрольной группе при обработке дефекта только клеем вдоль раневого края продолжали просачиваться мелкие пузырьки, и потребовалось многократно добавлять клей для заполнения щелей. Медиана продолжительности операции в экспериментальной и контрольной группах составила 99 и 120 мин соответственно, таким образом, применение коллагеновой заплаты не увеличило время вмешательства и благодаря повышению вероятности однократного успешного закрытия дефекта даже повысило общую эффективность операции.

Высокая эффективность стратегии с Glubran2 и коллагеновой заплатой обусловлена взаимным дополнением свойств двух материалов. Цианоакрилатный клей Glubran2 очень быстро полимеризуется и мгновенно герметизирует дефект, однако образующаяся после полимеризации пленка достаточно хрупка и недостаточно эластична. При повторных дыхательных движениях легкого в ней могут появляться микротрещины или она может отслаиваться от ткани, кроме того,

клеевой состав при отвердевании не всегда способен полностью покрыть неровную поверхность раны на легком, из-за чего могут оставаться микрозазоры — потенциальные пути для утечки воздуха. Поскольку легкие непрерывно циклически расширяются и спадаются при дыхании, многие существующие хирургические клеи-герметики не в состоянии длительно выдерживать такую нагрузку и со временем теряют эффективность.

Введение коллагеновой заплаты как раз компенсирует указанные недостатки. Заплата, изготовленная из биорассасываемого коллагена, мягкая и достаточно прочная, после наложения на поверхность легкого она обеспечивает механическую поддержку и равномерно распределяет нагрузку от дыхательных движений, предотвращая растрескивание или отрыв клеевого слоя вследствие избыточного местного напряжения. Пористая гидрофильная структура коллагеновой матрицы способствует проникновению клея в поры и формированию прочного композитного соединения клей – заплата, что повышает прочность и герметичность места закрытия дефекта. На динамически расширяющемся легком эластичный пластырный материал лучше следует за движениями ткани, продолжая сохранять герметичность.

Например, коллагеновый губчатый пластырь TachoSil® доказал свою эффективность в герметизации дефектов легкого и остановке кровотечения, высокая эластичность этого материала позволяет ему адаптироваться к движению легкого, не препятствуя его полноценному расправлению [80]. Кроме того, результаты ретроспективного исследования Yano и соавт. [27] также подтверждают наш вывод: по сравнению с одним лишь клеем, совместное применение рассасывающейся сетчатой заплаты достоверно сокращает продолжительность утечки воздуха и время дренирования плевральной полости, снижая тем самым частоту развития ДУВ.

Наши результаты также подтвердили безопасность и хорошую биосовместимость комбинированного применения клея и заплаты. На протяжении всего послеоперационного периода у животных не наблюдалось признаков выраженной воспалительной реакции или токсического воздействия материалов.

Серийные анализы крови показали, что в большинстве временных точек количество лейкоцитов и лейкоформула в экспериментальной и контрольной группах не имели статистически значимых различий и оставались в пределах физиологической нормы. Хотя на 7-е сутки медиана числа лейкоцитов в контрольной группе была несколько выше, чем в экспериментальной ($10,6$ против $8,3 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,028$), впоследствии показатели воспаления в обеих группах постепенно снижались и к 28-му дню приблизились к предоперационному уровню. Аналогично, во все контрольные сроки после операции показатели функции печени (АЛТ) и почек (креатинин) у животных обеих групп значимо не различались.

Локальное макроскопическое и гистологическое исследование также не выявило отрицательного влияния примененных материалов. При вскрытии у всех животных обеих групп в области резекции отмечались умеренные плевральные сращения, однако степень спаечного процесса была незначительной и не отличалась между группами. Коллагеновая заплатка постепенно деградировала *in vivo* и замещалась грануляционной тканью, через 4 недели после операции заплатка заметно истончилась и размягчилась, тогда как клей Glubran2 оставался плотно адгезированным к поверхности легкого, образуя локальную тонкую пленку. На протяжении всего периода наблюдения не отмечено случаев инфекционных осложнений, выраженной реакции на инородное тело или замедленного заживления раны вследствие остатков клея.

Отдельно следует отметить, что первые поколения цианоакрилатных тканевых клеев характеризовались значительным выделением тепла при полимеризации, из-за чего отмечались неблагоприятные эффекты в виде местного некроза тканей и инфицирования ран [51, 66]. В отличие от них, в состав клея Glubran2 был введен метакрилатный сополимерный мономер, который снижает экзотермический эффект полимеризации и повышает эластичность клеевого слоя, благодаря чему безопасность Glubran2 существенно возросла по сравнению с продуктами предыдущего поколения, а риск инфекции был дополнительно снижен [59, 72].

Таким образом, по результатам ретроспективного анализа клинических данных и экспериментов на животных подтверждена необходимость и эффективность улучшения адгезивно-герметизирующего состава, применяемого во время операции, для профилактики ДУВ. Наше исследование показало, что возникновение ДУВ приводит к значительному увеличению длительности плеврального дренирования и продолжительности пребывания в стационаре, а также повышает риск таких осложнений, как инфекция легких и эмпиема плевры, что существенно осложняет восстановление пациентов после операции. Кроме того, установлено, что риск развития ДУВ тесно связан с исходно сниженной функцией легких и сложными плевральными изменениями у пациентов. Нами предложена и экспериментально обоснована инновационная комбинированная стратегия герметизации утечек воздуха при резекции легкого, основанная на сочетанном применении медицинского цианоакрилатного клея Glubran2 и коллагеновой заплаты. Эта методика позволила без увеличения сложности операции существенно повысить частоту успешной интраоперационной герметизации утечки воздуха с первого раза и предотвратить развитие ДУВ. При этом не наблюдалось каких-либо выраженных побочных эффектов. Разработанная нами схема герметизации утечек воздуха, как ожидается, позволит снизить частоту возникновения ДУВ в клинической практике. Эффективная профилактика ДУВ, в свою очередь, является ключом к сокращению длительности плеврального дренирования и сроков пребывания в стационаре, снижению риска развития тяжелых осложнений (пневмонии, эмпиемы плевры), а также оптимизации течения послеоперационного периода. При резекции легкого у пациентов с высоким риском развития ДУВ эффективной вспомогательной мерой является профилактическое нанесение цианоакрилатного клея Glubran2 на линию резекции паренхимы легкого с одновременным наложением коллагеновой заплаты. Такой подход, вероятно, улучшит послеоперационные исходы и снизит частоту осложнений. Результаты данного исследования открывают новые подходы и предоставляют надежное экспериментальное обоснование для профилактики и лечения ДУВ. Они также закладывают прочную основу для дальнейшего проведения клинического

рандомизированного контролируемого исследования с целью подтверждения клинической ценности данной стратегии.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития длительной утечки воздуха после видеоторакоскопической резекции легкого составила 26,36%. Это осложнение достоверно увеличивает медиану времени дренирования с 4 до 9 дней ($p < 0,001$) и срок госпитализации с 12 до 16 дней ($p < 0,001$), а также повышает риск развития послеоперационных осложнений (раневой инфекции ($p = 0,005$), пневмонии ($p = 0,003$), эмпиемы плевры ($p = 0,023$)), значительно ухудшая восстановление пациентов.

2. Независимыми факторами риска длительной утечки воздуха являются ХОБЛ ($OR = 9,023$) и плевральные спайки ($OR = 3,404$). Разработанная на их основе прогностическая модель обладает высокой точностью с площадью под ROC-кривой ($AUC = 0,724$).

3. На модели *ex vivo* комбинация цианоакрилатного клея и коллагеновой заплаты выдерживает давление 50 см вод. ст., что достоверно превосходит показатели других исследуемых вариантов.

4. В эксперименте *in vivo* комбинированная методика обеспечила 100% герметичность во время операции. Частота послеоперационной длительной утечки воздуха в основной группе составила 0%, тогда как в контрольной группе она достигла 40%.

5. Разработанный клеевой герметизирующий комплекс обладает хорошей биологической безопасностью и биосовместимостью. Гистологически выявлена лишь умеренная воспалительная реакция и формирование тонкой соединительнотканной капсулы без признаков некроза. Биохимические и гематологические показатели экспериментальных животных восстанавливались до нормальных значений к 28-м суткам наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед резекцией легкого необходимо оценивать риск развития ДУВ у пациента, используя разработанную нами прогностическую модель или ориентируясь на наличие факторов высокого риска (например, ХОБЛ в анамнезе, выраженные плевральные сращения и др.).

2. При выполнении частичной резекции легкого, если во время операции выявляется значимая утечка воздуха, следует отдать предпочтение комбинации цианоакрилатного клея и рассасывающейся коллагеновой заплаты для немедленного закрытия дефекта. Это повышает вероятность однократного успешного устранения утечки и предупреждает развитие послеоперационной ДУВ.

3. Рекомендуется продолжить изучение эффективности и безопасности данного клеевого герметизирующего комплекса в условиях клиники. Целесообразно проведение дополнительных клинических исследований (в том числе рандомизированных контролируемых испытаний) на разных категориях пациентов и при различных видах операций, с целью оценки влияния данной методики на снижение частоты послеоперационных утечек воздуха, сокращение времени дренирования и длительности госпитализации.

4. Необходимо усилить подготовку торакальных хирургов и операционных бригад по технике применения клеевых герметизирующих материалов. Медицинский персонал должен в совершенстве овладеть методикой правильного использования данного герметизирующего комплекса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АПФ – Альвеолярно-плевральная фистула

БПФ – Бронхоплевральная фистула

ВАТС – Видеоторакоскопическая операция

ДУВ – Длительная утечка воздуха

ИВЛ – Искусственная вентиляция лёгких

ИМТ – Индекс массы тела

КТ – Компьютерная томография

ЛТК – Латексный тканевый клей

НМРЛ – Немелкоклеточный рак легкого

ОАК – Общий анализ крови

ОФВ1 – Объем форсированного выдоха за 1 секунду

РАТС – Робот-ассистированные торакальные операции

РКИ – Рандомизированные контролируемые исследования

СРБ – С-реактивный белок

ФЖЕЛ – Форсированная жизненная емкость лёгких

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭБВ – Эндобронхиальные клапаны

ААТС – Американская ассоциация торакальных хирургов – The American Association for Thoracic Surgery

АССР – Американский колледж торакальных врачей – The American College of Chest Physicians

ASA – Американское общество анестезиологов – American Society of Anesthesiologists

BTS – Британское торакальное общество – British Thoracic Society

ERAS – Программа ускоренного восстановления после операции – Enhanced Recovery After Surgery

ESTS – Европейское общество торакальных хирургов – The European Society of Thoracic Surgeons, ESTS

IPAL – Индекс длительной утечки воздуха

LLL – Левая нижняя

LUL – Левая верхняя

LVRS – Операция по уменьшению объёма лёгких– Lung volume reduction surgery

ML – Правая средняя

mMRC – Модифицированный медицинский исследовательский совет – Modified Medical Research Council

PGA – Полигликолевая кислота

RLL – Правая нижняя

RUL – Правая верхняя

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов, С. А. Корректирующая торакопластика для достижения аэрозаза после объемных резекций легких / С. А. Белов, А. А. Григорюк, А. С. Шаповалов // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – С. 160.
2. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха / А. Л. Файзуллин, А. Б. Шехтер, Л. П. Истранов, [и др.] // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 59-70.
3. Влияние активной аспирации на риск продленного сброса воздуха после видеоторакоскопических лобэктомий: проспективное рандомизированное исследование / О. С. Маслак, В. Г. Пищик, А. Д. Оборне [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 4. – С. 14-19.
4. Воскресенский, О. В. Послеоперационная негерметичность легкого у пациентов со спонтанным пневмотораксом / О. В. Воскресенский, А. М. Гасанов, Е. А. Тарабрин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 8. – С. 18.
5. Дробязгин, Е. А. Эндоскопическая клапанная бронхоблокация при лечении бронхоплевральных свищей и утечки воздуха / Е. А. Дробязгин, Ю. В. Чикинев, И. Е. Судовых // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 49.
6. Оптимальное лечение длительной утечки воздуха после резекций легкого по поводу рака / К. Д. Иозефи, Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2023. – Т. 4. – № 1. – С. 79-93.
7. Оценка результатов применения ранней клапанной бронхоблокации, при длительной утечки воздуха в раннем послеоперационном периоде у пациентов с буллезной эмфиземой легких / Ю. В. Чикинев, Е. А. Дробязгин, А. Ю. Литвинцев, К. И. Щербина // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 6. – С. 77-82.
8. Применение трансдермальных терапевтических систем при проведении химического плевродеза у пациента с длительной утечкой воздуха после резекции лёгкого по поводу рака / Д. А. Розенко, Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 2. – № 4. – С. 18-25.

9. Прогнозирование негерметичности легочной паренхимы после лобэктомий / А. Л. Акопов, А. С. Агишев, Р. П. Мишра [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2022. – Т. 181. – № 1. – С. 33-40.
10. Прогностическая модель для дополнительной интраоперационной установки плеврального дренажа при торакоскопической лобэктомии / О. В. Пикин, А. Б. Рябов, О. А. Александров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 12. – С. 14.
11. Продлённый сброс воздуха после лобэктомии у больных раком легкого / Е. А. Тонеев, Д. В. Базаров, О. В. Пикин, [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 103-110.
12. Продленный сброс воздуха после хирургического лечения рака легкого. Опыт Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена / О. В. Пикин, А. Б. Рябов, О. А. Александров [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 65. – № 4. – С. 458-467.
13. Сравнительное исследование по оценке эффективности герметиков отдельно и в комбинации с коллагеновой пластиной в модели утечки воздуха в изолированном легком свиньи / Ц. Ма, З. Г. Берикханов, П. С. Тимашев [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2025. – Т. 9. – № 3. – С. 23.
14. Факторы риска бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомии / Д. Б. Гиллер, Б. М. Гиллер, Б. Д. Гиллер [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 3. – С. 7.
15. Факторы риска длительной утечки воздуха после видеоторакоскопии: прогностическая модель / Ц. Ма, Е. А. Тарабрин, З. Г. Берикханов [и др.] // Пульмонология. – 2025. – Т. 35. – № 6. – С. 805-813.
16. Факторы риска и прогнозирование длительной утечки воздуха после резекции лёгкого у больных немелкоклеточным раком лёгкого / К. Д. Иозефи, Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6. – С. 26.

17. Факторы риска продленного сброса воздуха после видеоторакоскопических анатомических резекций легкого / В. Г. Пищик, О. С. Маслак, А. Д. Оборнев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 52.
18. Химический плевродез повидон-йодом в лечении продленного сброса воздуха после лобэктомии: рандомизированное клиническое исследование / Е. А. Тонеев, О. В. Пикин, А. Л. Чарышкин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 64. – № 6. – С. 682-687.
19. Хирургическое лечение спонтанного пневмоторакса: анализ факторов риска ранних послеоперационных осложнений / Г. М. Агафонов, А. С. Петров, О. В. Новикова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 3. – С. 24.
20. Хирургия бронхоплеврального свища после анатомических резекций легких / Е. А. Корымасов, И. С. Поляков, А. С. Беньян, М. А. Медведчиков-Ардия // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 2. – С. 30.
21. A Comparison of a Cyanoacrylate Glue (Glubran) vs. Fibrin Sealant (Tisseel) in Experimental Models of Partial Pulmonary Resection and Lung Incision in Rabbits / A. H. Petter-Puchner, M. Simunek, H. Redl [et al.] // Journal of Investigative Surgery. – 2010. – Vol. 23. – № 1. – P. 40-47.
22. A highly adhesive and naturally derived sealant / A. Assmann, A. Vegh, M. Ghasemi-Rad [et al.] // Biomaterials. – 2017. – Vol. 140. – P. 115-127.
23. A nomogram for preoperative prediction of prolonged air leak after pulmonary malignancy resection / R. Jin, Y. Zheng, T. Gao [et al.] // Translational Lung Cancer Research. – 2021. – Vol. 10. – № 8. – P. 3616-3626.
24. A risk model for prolonged air leak after lobectomy using the National Clinical Database in Japan / Y. Shintani, H. Yamamoto, Y. Sato [et al.] // Surgery Today. – 2022. – Vol. 52. – № 1. – P. 69-74.
25. A risk score to predict the incidence of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic lobectomy: An analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database / C. Pompili, P. E. Falcoz, M. Salati [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 153. – № 4. – P. 957-965.

26. A Scoring System to Predict the Risk of Prolonged Air Leak After Lobectomy / A. Brunelli, G. Varela, M. Refai [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 90. – № 1. – P. 204-209.
27. A Unique Method for Repairing Intraoperative Pulmonary Air Leakage with Both Polyglycolic Acid Sheets and Fibrin Glue / T. Yano, A. Haro, Y. Shikada [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 36. – № 2. – P. 463-467.
28. Advancements in the Management of Postoperative Air Leak following Thoracic Surgery: From Traditional Practices to Innovative Therapies / V. Leivaditis, K. Skevis, F. Mulita [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60. – № 5. – P. 802.
29. Air leak and intraoperative bleeding in thoracic surgery: a Delphi consensus among the members of Italian society of thoracic surgery / G. Cardillo, M. Nosotti, M. Scarci [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. 3842-3853.
30. Air-leak management after upper lobectomy in patients with fused fissure and chronic obstructive pulmonary disease: a pilot trial comparing sealant and standard treatment / O. Rena, E. Papalia, T. C. Mineo [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 9. – № 6. – P. 973-977.
31. Allogeneic fibroblast sheets prevent pulmonary air leaks caused by rat pleural defects without adhesion to the thoracic wall / H. Shidei, R. Takagi, S. Mitsuboshi [et al.] // *Regenerative Therapy*. – 2025. – Vol. 28. – P. 394-401.
32. Alternate Suction Reduces Prolonged Air Leak After Pulmonary Lobectomy: A Randomized Comparison Versus Water Seal / A. Brunelli, A. Sabbatini, F. Xiume' [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 80. – № 3. – P. 1052-1055.
33. Applying Fibrin Glue under Pleurography for Intractable Secondary Spontaneous Pneumothorax / J. S. Cho, H. Y. Ahn, Y. D. Kim [et al.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2021. – Vol. 69. – № 05. – P. 466-469.
34. Attaar, A. Risk Factors for Prolonged Air Leak After Pulmonary Resection: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Attaar, V. Tam, K. S. Nason // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 271. – № 5. – P. 834-844.

35. Autologous Blood Patch Pleurodesis: A Large Retrospective Multicenter Cohort Study / A. Campisi, A. Dell'Amore, P. Gabryel [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 114. – № 1. – P. 273-279.
36. Autologous Blood Patch Pleurodesis for the Management of a Persistent Air Leak after Secondary Spontaneous Pneumothorax / J. A. Shaw, E. Wilken, B. W. Allwood [et al.] // *Respiration*. – 2022. – Vol. 101. – № 4. – P. 417-421.
37. Autologous blood pleurodesis for the treatment of postoperative air leaks. A systematic review and meta-analysis / I. Karampinis, C. Galata, A. Arani [et al.] // *Thoracic Cancer*. – 2021. – Vol. 12. – № 20. – P. 2648-2654.
38. Autologous mesenchymal stromal cells embedded with Tissucol Duo® for prevention of air leak after anatomical lung resection: results of a prospective phase I/II clinical trial with long-term follow-up. / M. F. Jiménez, M. T. Gómez-Hernández, E. M. Villarón [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 313.
39. Biocompatible Glues: Recent Progress and Emerging Frontiers in Surgical Adhesion / M. Boursier, Y. Bayon, C. Negrell [et al.] // *Polymers*. – 2025. – Vol. 17. – № 13. – P. 1749.
40. Bongers, K. S. Endobronchial valve treatment of persistent alveolopleural fistulae in a patient with cystic fibrosis and empyema / K. S. Bongers, J. De Cardenas // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2020. – Vol. 19. – № 5. – P. e36-e38.
41. Bronstein, M. E. Management of air leaks post-surgical lung resection / M. E. Bronstein, D. C. Koo, T. L. Weigel // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7. – № 15. – P. 361-361.
42. Burden of air leak complications in thoracic surgery estimated using a national hospital billing database / A. Yoo, S. Ghosh, W. A. Danker Iii [et al.] // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. – 2017. – Vol. 9. – P. 373-383.
43. Cantor, J. The Potential Role of Cigarette Smoke, Elastic Fibers, and Secondary Lung Injury in the Transition of Pulmonary Emphysema to Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema / J. Cantor // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 21. – P. 11793.

44. Chemical pleurodesis – a review of mechanisms involved in pleural space obliteration / M. Mierzejewski, P. Korczynski, R. Krenke, J. P. Janssen // *Respiratory Research*. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 247.
45. Collagen and Its Derivatives Serving Biomedical Purposes: A Review / H. Wosicka-Frąckowiak, K. Poniedziałek, S. Woźny [et al.] // *Polymers*. – 2024. – Vol. 16. – № 18. – P. 2668.
46. Comparing robot-assisted thoracic surgical lobectomy with conventional video-assisted thoracic surgical lobectomy and wedge resection: Results from a multihospital database (Premier) / S. J. Swanson, D. L. Miller, R. J. McKenna [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – Vol. 147. – № 3. – P. 929-937.
47. Comparison Between Electronic and Traditional Chest Drainage Systems: A Multicenter Randomized Study / G. M. Comacchio, G. Marulli, P. Mendogni [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2023. – Vol. 116. – № 1. – P. 104-109.
48. Comparison of Different Pneumorrhaphy Methods after Partial Pulmonary Lobectomy in Dogs / P. H. S. Da Silva, C. E. B. Lopes, L. B. Stallmach [et al.] // *Animals*. – 2023. – Vol. 13. – № 17. – P. 2732.
49. Comparison of Suction Versus Nonsuction Drainage After Lung Resections: A Prospective Randomized Trial / W. Gocyk, J. Kuźdżał, J. Włodarczyk [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 102. – № 4. – P. 1119-1124.
50. Construction and validation of a nomogram for predicting prolonged air leak after minimally invasive pulmonary resection / R. Li, M. Xue, Z. Ma [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 249.
51. Cyanoacrylate glue reactions: A systematic review, cases, and proposed mechanisms / A. Athavale, M. Thao, V. S. Sasaki [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2023. – Vol. 11. – № 4. – P. 876-888.e1.
52. Decreasing the incidence of prolonged air leak after right upper lobectomy with the anterior fissureless technique / T. Ng, B. A. Ryder, J. T. Machan, W. G. Cioffi // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 139. – № 4. – P. 1007-1011.

53. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies / I. R. Diamond, R. C. Grant, B. M. Feldman [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2014. – Vol. 67. – № 4. – P. 401-409.
54. Development of a multivariable prediction model for prolonged air leak after lung resection / A. Omura, R. Kanzaki, H. Watari [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2024. – Vol. 48. – № 1. – P. 217-227.
55. Development of alginate and gelatin-based pleural and tracheal sealants / N. Gasek, H. E. Park, J. J. Uriarte [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2021. – Vol. 131. – P. 222-235.
56. Do pleural adhesions influence the outcome of patients undergoing major lung resection? / V. K. Kouritas, E. Kefaloyannis, P. Tcherveniakov [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 25. – № 4. – P. 613-619.
57. Double stapling method for closure of intraoperative alveolar air leakage adjacent to the staple line: a randomized experimental study on ex vivo porcine lungs / T. Suzuki, K. Asakura, T. Egawa [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. 2045-2052.
58. Duchman, B. Management of pneumothorax and persistent air leak—a narrative review / B. Duchman, G. Z. Cheng // *AME Medical Journal*. – 2024. – Vol. 9. – P. 23.
59. Duffy, C. Radical Polymerization of Alkyl 2-Cyanoacrylates / C. Duffy, P. B. Zetterlund, F. Aldabbagh // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. 465.
60. Efficacy and safety of TachoSil® versus standard treatment of air leakage after pulmonary lobectomy / G. M. Marta, F. Facciolo, L. Ladegaard [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 38. – № 6. – P. 683-689.
61. Efficacy of a Novel Medical Adhesive for Sealing Lung Parenchyma: An in vitro Study in Rabbit Lungs / S. Kalverkamp, A. Mantas, J. Spillner [et al.] // *European Surgical Research*. – 2021. – Vol. 62. – № 4. – P. 255-261.
62. Efficacy of Alaska Pollock Gelatin Sealant for Pulmonary Air Leakage in Porcine Models / T. Yanagihara, N. Maki, A. I. Wijesinghe [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 113. – № 5. – P. 1641-1647.

63. Efficacy of an Autologous Blood Patch for Prolonged Air Leak: A Systematic Review / N. Hugen, E. J. Hekma, N. J. M. Claessens [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 114. – № 3. – P. 1064-1071.
64. Efficiency and safety of TachoSil® in the treatment of postoperative air leakage following pulmonary surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. Zhou, M. Lyu, L. Pang [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 49. – № 9. – P. 862-869.
65. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil®) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial / U. Anegg, J. Lindenmann, V. Matzi [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 31. – № 2. – P. 198-202.
66. Elasticity and safety of alkoxyethyl cyanoacrylate tissue adhesives / B. Mizrahi, C. F. Stefanescu, C. Yang [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2011. – Vol. 7. – № 8. – P. 3150-3157.
67. Enhanced Recovery After Surgery Improves Short-term Outcomes in Patients Undergoing Esophagectomy / Z. Tang, M. Lu, C. Qu [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 114. – № 4. – P. 1197-1204.
68. Exploring consensus for the optimal sealant use to prevent air leak following lung surgery: a modified Delphi survey from The European Society of Thoracic Surgeons / A. Brunelli, S. Bölükbas, P. E. Falcoz [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 59. – № 6. – P. 1265-1271.
69. Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Diseases / L. Ibrayeva, M. Aubakirova, I. Bacheva [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2025. – Vol. 15. – № 5. – P. 206.
70. Fujiu, K. Microscopic Findings of Sheet-Type Collagen Applied to Air Leaks after Pulmonary Resection / K. Fujiu, H. Miyamoto // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2012. – Vol. 18. – № 3. – P. 212-215.
71. Glatt, J. The future of chemical pleurodesis: A review of novel and investigational sclerosant agents / J. Glatt, P. Chandar // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2024. – Vol. 368. – № 3. – P. 175-181.

72. Glubran 2: A New Acrylic Glue for Neuroradiological Endovascular Use: Experimental Study on Animals / M. Leonardi, C. Barbara, L. Simonetti [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 2002. – Vol. 8. – № 3. – P. 245-250.
73. Hemopatch® is effective and safe to use: real-world data from a prospective European registry study / C. Lombardo, S. Lopez-Ben, U. Boggi [et al.] // *Updates in Surgery*. – 2022. – Vol. 74. – № 5. – P. 1521-1531.
74. Histologic changes associated with the use of fibrinogen- and thrombin-impregnated collagen in the prevention of pulmonary air leakage / N. Tsubokawa, Y. Miyata, T. Mimae [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 149. – № 4. – P. 982-988.
75. Hong, J. I. Early Pleurodesis for Postoperative Air Leak with Autologous Blood and 50% Glucose Solution / J. I. Hong, J. H. Lee, H. K. Kim // *Journal of Chest Surgery*. – 2023. – Vol. 56. – № 1. – P. 16-22.
76. Hospital cost and clinical effectiveness of robotic-assisted versus video-assisted thoracoscopic and open lobectomy: A propensity score-weighted comparison / P. J. Kneuert, E. Singer, D. M. D'Souza [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 157. – № 5. – P. 2018-2026.e2.
77. Huang, X. Bronchoscopic valve placement for the treatment of persistent air leaks / X. Huang, L. Ding, H. Xu // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – № 13. – P. e0183.
78. Impact of smoking habits on postoperative outcomes following lung surgery for cancer: results from the Epithor database / F. Leo, G. Migliaretti, S. Sobrero [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2025. – Vol. 67. – № 3. – P. ezaf048.
79. Improved outcomes utilizing a novel pectin-based pleural sealant following acute lung injury / J. Kuckelman, J. Conner, Y. Zheng [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2020. – Vol. 89. – № 5. – P. 915-919.
80. In Vitro Comparison of Two Widely Used Surgical Sealants for Treating Alveolar Air Leak / R. Zhang, M. Bures, K. Höffler [et al.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2014. – Vol. 62. – № 08. – P. 705-709.

81. In vivo comparative assessments on pleural adhesive effects of three commercially available sealants / J. Lee, A. Kim, H. Y. Ahn, J. B. Kim // *JTCVS Techniques*. – 2024. – Vol. 26. – P. 131-138.
82. Index of prolonged air leak score validation in case of video-assisted thoracoscopic surgery anatomical lung resection: results of a nationwide study based on the French national thoracic database, EPITHOR / B. Orsini, J. M. Baste, D. Gossot [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 48. – № 4. – P. 608-611.
83. Intraoperative prevention and conservative management of postoperative prolonged air leak after lung resection: a systematic review / V. Aprile, D. Bacchin, F. Calabrò [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 878-892.
84. Intrinsic pulmonary sealing, its mechanisms and impact on validity and translational value of lung sealant studies: a pooled analysis of animal studies / B. P. Hermans, W. W. L. Li, E. A. Roozen [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – № 9. – P. 4703-4716.
85. Jin, L. Bronchoscopic interventions for bronchopleural fistulas / L. Jin, Y. Li // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2023. – Vol. 17. – P. 17534666231164541.
86. Length of stay and hospitalization costs for patients undergoing lung surgery with P ROGEL pleural air leak sealant / K. D. Mortman, M. Corral, X. Zhang [et al.] // *Journal of Medical Economics*. – 2018. – Vol. 21. – № 10. – P. 1016-1022.
87. Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy / H.-X. Yang, K. M. Woo, C. S. Sima [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2017. – Vol. 265. – № 2. – P. 431-437.
88. Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience / E. Roy, J. Rheault, M.-A. Pigeon [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. – 2020. – Vol. 17. – P. 1479973120925430.
89. Lung-Mimetic Hydrofoam Sealant to Treat Pulmonary Air Leak / M. R. Pinezich, M. Mir, P. L. Graney [et al.] // *Advanced Healthcare Materials*. – 2024. – Vol. 13. – № 13. – P. 2303026.

90. Management of Persistent Air Leaks / K. C. Dugan, B. Laxmanan, S. Murgu, D. K. Hogarth // *Chest*. – 2017. – Vol. 152. – № 2. – P. 417-423.
91. Management of Spontaneous Pneumothorax / M. H. Baumann, C. Strange, J. E. Heffner [et al.] // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – № 2. – P. 590-602.
92. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 / A. MacDuff, A. Arnold, J. Harvey, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – № Suppl 2. – P. ii18-ii31.
93. Marra, A. The role of new staplers in reducing the incidence of air leak / A. Marra, A. Yankulov // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 893-900.
94. Mastering the maze: navigating prolonged air leak in thoracic surgery / C. Uslenghi, L. Bertolaccini, M. Casiraghi [et al.] // *Journal of Visualized Surgery*. – 2024. – Vol. 10. – P. 17.
95. McGuire, A. L. Clinical outcomes of polymeric sealant use in pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. L. McGuire, J. Yee // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10. – № S32. – P. S3728-S3739.
96. Merola, R. Ventilator-Induced Lung Injury: The Unseen Challenge in Acute Respiratory Distress Syndrome Management / R. Merola, M. Vargas, D. Battaglini // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – № 11. – P. 3910.
97. Miller, D. L. Digital Drainage System Reduces Hospitalization After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lung Resection / D. L. Miller, G. A. Helms, W. R. Mayfield // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 102. – № 3. – P. 955-961.
98. Neoveil versus TachoSil in the treatment of pulmonary air leak following open lung surgery: a prospective randomized trial / H. Bachmann, S. V. C. Dackam, A. Hojski [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 63. – № 1. – P. ezad003.
99. Novel approach to pleurodesis with 50 % glucose for air leakage after lung resection or pneumothorax / K. Fujino, Y. Motooka, T. Koga [et al.] // *Surgery Today*. – 2016. – Vol. 46. – № 5. – P. 599-602.

100. Novel technique to repair a bronchopleural fistula after esophagectomy using wide intercostal muscle flap fixed by azygos vein and bronchus: a case report / Y. Honda, A. Taira, A. Hirai [et al.] // *Surgical Case Reports*. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 183.
101. Optimal Chest Drainage Method After Anatomic Lung Resection: A Prospective Observational Study / H. Adachi, S. Wakimoto, K. Ando [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2023. – Vol. 115. – № 4. – P. 845-852.
102. Outcome of pleurodesis using different agents in management prolonged air leakage following lung resection / S. Jabłoński, J. Kordiak, S. Wcisło [et al.] // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 12. – № 1. – P. 183-192.
103. Patient and Surgical Factors Influencing Air Leak After Lung Volume Reduction Surgery: Lessons Learned From the National Emphysema Treatment Trial / M. M. DeCamp, E. H. Blackstone, K. S. Naunheim [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 82. – № 1. – P. 197-207.
104. Performance of prolonged air leak scoring systems in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy / M. Gonzalez, W. Karenovics, B. Bédat [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 62. – № 3. – P. ezae100.
105. Persistent air leak - review / K. K. Sakata, J. S. Reisenauer, R. M. Kern, J. J. Mullon // *Respiratory Medicine*. – 2018. – Vol. 137. – P. 213-218.
106. Pompili, C. Air leak after lung resection: pathophysiology and patients' implications / C. Pompili, G. Miserocchi // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8. – № Suppl. 1. – P. S46-S54.
107. Preclinical quantification of air leaks in a physiologic lung model: effects of ventilation modality and staple design / C. E. Eckert, J. L. Harris, J. Wong [et al.] // *Medical Devices: Evidence and Research*. – 2018. – Vol. 11. – P. 433-442.
108. Presence of pleural adhesions can predict conversion to thoracotomy and postoperative surgical complications in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lung cancer lobectomy / S.-J. Li, K. Zhou, Y.-M. Wu [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 416-431.

109. Proof-of-principle of a lung sealant based on functionalized polyoxazolines: experiments in an ovine acute aerostasis model / B. P. Hermans, R. P. G. Ten Broek, W. W. L. Li [et al.] // *Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2024. – Vol. 38. – № 6. – P. ivae113.
110. Prospective European multicenter randomized trial of PleuraSeal for control of air leaks after elective pulmonary resection / P. De Leyn, M.-R. Muller, J. W. A. Oosterhuis [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 141. – № 4. – P. 881-887.
111. Recurrent air leak soon after pulmonary lobectomy: an analysis based on an electronic airflow evaluation / C. Pompili, M. Salati, M. Refai [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 49. – № 4. – P. 1091-1094.
112. Reducing Post-Operative Alveolo-Pleural Fistula by Applying PGA-Sheets (Neoveil) after Major Lung Resection: A Historical Case-Control Study / C. Sassorossi, M. T. Congedo, D. Nachira [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 7. – P. 2719.
113. Relationship of Serum Levels of IL-17, IL-18, TNF- α , and Lung Function Parameters in Patients with COPD, Asthma-COPD Overlap, and Bronchial Asthma / N. Kubysheva, M. Boldina, T. Eliseeva [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-11.
114. Risk factors and clinical impact of prolonged air leak following video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective cohort study / Q. Ma, E. A. Tarabrin, Z. G. Berikkhanov, M. Y. Ivanova // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1549765.
115. Risk factors, complications and costs of prolonged air leak after video-assisted thoracoscopic surgery for primary lung cancer / F. Ponholzer, C. Ng, H. Maier [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 866-877.
116. Risk factors for prolonged air leak after pulmonary surgery: A systematic review and meta-analysis / Q. Zheng, L. Ge, J. Zhou [et al.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2022. – Vol. 45. – № 11. – P. 2159-2167.

117. Risk factors for prolonged air leak and need for intervention following lung resection / A. R. Dezube, D. P. Dolan, E. Mazzola [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2022. – Vol. 34. – № 2. – P. 212-218.
118. Risk Factors Predisposing to Prolonged Air Leak After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Spontaneous Pneumothorax / L. Jiang, G. Jiang, Y. Zhu [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 97. – № 3. – P. 1008-1013.
119. Role of animal models in biomedical research: a review / P. Mukherjee, S. Roy, D. Ghosh, S. K. Nandi // *Laboratory Animal Research*. – 2022. – Vol. 38. – № 1. – P. 18.
120. Routinary use of fibrin sealants to prevent prolonged air leak in thoracic surgery: our experience / C. Porrello, D. Iadicola, E. M. Grutta [et al.] // *Il Giornale Di Chirurgia*. – 2019. – Vol. 40. – № 3. – P. 170-173.
121. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer / J. Belda-Sanchís, M. Serra-Mitjans, M. Iglesias Sentis, R. Rami // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – № 1. – P. CD003051.
122. The approach of fused fissures with fissureless technique decreases the incidence of persistent air leak after lobectomy / A. Gómez-Caro, M. J. R. Calvo, J. T. Lanzas [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 31. – № 2. – P. 203-208.
123. Transverse rectus abdominis myocutaneous flap for postpneumonectomy bronchopleural fistula: A case report / J.-W. Huang, Y.-Y. Lin, N.-Y. Wu, C.-H. Tsai // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96. – № 16. – P. e6688.
124. Use of Stitching and Bioabsorbable Mesh and Glue to Combat Prolonged Air Leaks / T. Tanaka, K. Ueda, J. Murakami, K. Hamano // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 106. – № 4. – P. e215-e218.
125. Variation in incidence, prevention and treatment of persistent air leak after lung cancer surgery / F. Hoeijmakers, K. J. Hartemink, A. F. Verhagen [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 61. – № 1. – P. 110-117.
126. Wong, J. Challenges in the treatment of persistent air leak / J. Wong, H. E. Dincer // *Current Challenges in Thoracic Surgery*. – 2025. – Vol. 7. – P. 3-3.