

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*



Никулин Андрей Владимирович

**Лечение эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом,  
с применением фибринового клея**

3.1.9. Хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Хоробрых Татьяна Витальевна

Москва - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>16</b>
1.1 Классификация эмпиемы плевры.....	16
1.2 Парапневмоническая эмпиема плевры.....	19
1.3 Ковид-ассоциированная эмпиема плевры.....	20
1.4 Послеоперационная эмпиема плевры.....	22
1.5 Методы диагностики.....	25
1.6 Лечение эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом.....	26
1.6.1 Эндоскопические методы.....	27
1.6.2 Другие методы.....	29
1.7 Применение фибринового клея в торакальной хирургии.....	35
1.8 Заключение.....	40
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>41</b>
2.1 Протокол исследования.....	41
2.2 Используемые классификации.....	43
2.3 Характеристика групп наблюдения.....	47
2.3.1 Характеристика по полу.....	47
2.3.2 Характеристика по наличию сопутствующих заболеваний.....	48
2.3.3 Характеристика по возрасту и индексу Чарлсона.....	52
2.3.4 Характеристика по длительности заболевания.....	54
2.3.5 Характеристика по стороне поражения.....	55
2.3.6 Характеристика по характеру предшествующей операции.....	57
2.4 Методы обследования пациентов.....	58
2.4.1 Мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ).....	59
2.4.2 Бронхоскопия.....	59
2.4.3 Ультразвуковое исследование плевральных полостей.....	60
2.4.4 Электрокардиография.....	60

2.4.5 ЭХО-кардиография.....	60
2.5 Описание общепринятого хирургического пособия.....	60
2.6 Способ получения фибринового клея и его состав.....	61
2.7 Методы Статистической обработки данных .....	65
<b>ГЛАВА 3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ С БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫМ СВИЩОМ.....</b>	<b>66</b>
3.1 Характеристика групп в зависимости от тяжести поражения легочной ткани коронавирусом при ковид-ассоциированной эмпиеме плевры.....	66
3.2 Характеристика групп в зависимости от этиологии эмпиемы плевры.....	67
3.2.1 Клинические примеры использования метода бронхоблокации.....	68
3.3 Характеристика групп в зависимости от степени распространенности эмпиемы плевры.....	73
3.4 Характеристика групп в зависимости от количества бронхиальных свищей (характера свища).....	74
3.5 Характеристика групп в зависимости от диаметра свища.....	75
3.6 Особенности хирургического пособия с использованием фибринового клея...	76
3.6.1 Клинические примеры использования метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей.....	77
3.7 Детальный подгрупповой анализ подгруппы сочетания применения метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции стимулятора регенерации тканей.....	83
3.7.1 Клинический пример сочетанного применения метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции стимулятора регенерации тканей.....	88
<b>ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ С БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫМ СВИЩОМ.....</b>	<b>92</b>
4.1 Хирургические осложнения по Clavien-Dindo.....	92

4.2 Степень расправления легкого как параметр оценки эффективности лечения.....	93
4.3 Результаты лечения в зависимости от этиологии эмпиемы плевры.....	99
4.4 Результаты лечения в зависимости от распространенности эмпиемы плевры.	100
4.5 Результаты лечения в зависимости от количества бронхиальных свищей (характера свища).....	101
4.6 Результаты лечения в зависимости от диаметра свища.....	102
4.7 Результаты лечения в зависимости от метода лечения.....	103
4.8 Анализ групп наблюдения по длительности стояния дренажа и койко-дню.....	105
4.9 Результаты лечения подгруппы сочетания применения метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции стимулятора регенерации тканей.....	107
4.10 Анализ групп наблюдения по параметру «исход госпитализации».....	109
4.11 Анализ летальных исходов.....	110
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>113</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>130</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>132</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>133</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Эмпиема плевры, являясь по сути осложнением других заболеваний, вместе с тем может определенным образом рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма с характерной клинической картиной и лечебными подходами. Летальность при этом заболевании достигает по данным литературы 28%. Причинами развития неспецифической эмпиемы плевры являются различные гнойно-деструктивные заболевания легких, а также воспалительные заболевания, оперативные вмешательства и травмы [2, 15, 16, 19, 62].

Решающее значение в определении прогноза лечения эмпиемы плевры имеет наличие или отсутствие бронхоплеврального свища. Доля пациентов с эмпиемой плевры без бронхоплеврального свища, которых удастся вылечить дренированием достигает 60-90%, а с наличием последнего не превышает 20-25% [15].

Парапневмоническая эмпиема является самым частым вариантом эмпиемы, на долю которой приходится 40-60% случаев. Этиологические факторы включают бактериальную, туберкулезную, вирусную и миелоидную пневмонию, инфекционные осложнения после перенесенных операций на грудной клетке, генерализованный сепсис и т.д. Несмотря на достижения в области антибиотикотерапии за последние несколько десятилетий, эта патология по прежнему характеризуется высокими показателями смертности [80].

Бронхоплевральный свищ приводит к развитию эмпиемы, в ряде случаев, наоборот, эмпиема является причиной вторичной несостоятельности культи бронха и появления бронхоплеврального свища [28, 126, 134]. Однако в случае формирования бронхоплеврального свища и отсутствии адекватного лечения эмпиема плевры развивается практически в 100% случаев. Частота развития бронхоплеврального свища после пневмонэктомии по поводу рака легкого составляет 4,5–20%, при уровне летальности от этого грозного осложнения 25% до 67% [28, 126, 134]. Частота развития бронхоплеврального свища после лобэктомии составляет 0,5-15%. Смертность от 25% до 67% [65, 85, 126, 139]. Частота развития

бронхоплеврального свища после резекций легкого 0,5%. В тоже время уровень смертности, связанный с бронхоплевральным свищом, составляет 18-50% [137]. Наиболее частой причиной смерти является аспирационная пневмония и последующий острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [11].

В марте 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения объявила COVID-19 пандемией в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Новый вирус приводит к поражению легких, включая пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и сепсис. Пожилые пациенты старше 60 лет, а также полиморбидные пациенты являются основной группой риска. Осложнения пневмонии COVID-19 включают пневмоторакс, гидропневмоторакс, эмпиему, нередко с развитием бронхоплевральных свищей (БПФ). Патогенез развития бронхоплеврального свища при SARS-CoV-2 точно не известен. Вместе с тем, известно, что бронхоплевральный свищ возникают на фоне некроза легочной ткани, обусловленного тромбгеморрагическими поражениями. Уровень смертности от вируса SARS-CoV-2 значительно варьируется во всем мире и составляет в среднем от 0,3% до 8,4%. В то время как большинство пациентов (80%) выздоравливают без осложнений, у некоторых развиваются грозные осложнения, представляющие непосредственную угрозу жизни и здоровью [55, 70, 71, 104, 121]

Широко известны рекомендации Британского общества торакальных хирургов, согласно которым при острой эмпиеме показано дренирование плевральной полости с антибактериальной терапией, в случае неэффективного дренирования при наличии осумкований рекомендуется выполнение лечебной видеоторакоскопии с целью санации и ликвидации плевральных сращений, в том числе и под местной анестезией. Эффективность закрытых методов дренирования составляет от 47,8 до 81,3%, при этом хронизация процесса наступает в 16,8-32% случаев, а летальность составляет 19% [21, 22, 36, 54, 78, 100, 101, 113].

Согласно проекту национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. лечение эмпиемы плевры зависит от стадии. При экссудативной стадии показана

пункция или дренирование плевральной полости с целью эвакуации жидкого содержимого. При фибринозно-гнойной стадии необходима видеоторакоскопическая санация в силу малой эффективности дренирования, обусловленная развитием множественных спаек и осумкований. У ряда больных в силу недостаточной санации полости эмпиемы приходится формировать торакастому для адекватного дренирования плевральной полости и ее санации. В стадию организации объем операции зависит от многих факторов, таких как наличие или отсутствие бронхоплеврального свища, функциональных показателей и характера предшествующих операций и может включать в себя декортикацию (плеврэктомию с удалением эмпиемного мешка), плевралоэктомию, трансстернальную окклюзию культи бронха, торакомиопластику и другие [25].

О. О. Ясногородский, А.М. Шулутко и др., обладая колоссальным опытом лечения эмпиемы плевры, насчитывающим более 5115 пациентов, выработали алгоритм лечебной тактики при неспецифической эмпиеме плевры. При «простой» неспецифической эмпиеме плевры при толщине париетальной плевры менее 2 см показано дренирование плевральной полости с активной аспирацией, при толщине более 2 см- видеоторакоскопическая санация или декортикация из мини-доступа. При наличии неспецифической эмпиемы плевры с деструкцией легочной ткани и толщине париетальной плевры менее 2 см- бронхоблокация. При наличии неспецифической эмпиемы плевры с деструкцией легочной ткани и толщине париетальной плевры более 2 см- видеоторакоскопическая санация с вапоризацией висцеральной плевры и коагуляцией свищей с последующей бронхоблокацией при необходимости [51].

Большинством авторов подчеркивается, что консервативное лечение бронхоплеврального свища возможно в случае, когда диаметр свища не превышает 3-5 мм. При этом эффективность консервативных методов лечения колеблется от 26% до 44% [85, 126, 131, 134, 136].

Эндоскопические методы лечения не конкурируют с хирургическим лечением, но рассматриваются как метод выбора у поликоморбидных пациентов с высоким риском повторного хирургического вмешательства [70, 73, 85].

Методы лечения бронхоплеврального свища можно разделить на две группы. Первая, при которой происходит закрытие дефекта в культе бронха (ушивание, реампутация, окклюзия). Вторая- операции, направленные на замещение объема остаточной полости хорошо кровоснабжаемыми тканями (большой сальник, мышцы) или уменьшение объема плевральной полости (торакопластика) [11].

Клапанная бронхоблокация используется для закрытия дефектов в бронхе с целью ликвидации сообщения полости эмпиемы с бронхиальным деревом достаточной давно, при этом эффективность данной методики достигает 80 % пациентов (ликвидация утечки воздуха в течение 2-х суток) [9, 13, 95, 109, 127].

Фибриновый клей давно применяется в различных областях медицины, включая сердечно-сосудистую хирургию, нейрохиргию, а также пластическую и реконструктивную хирургию. В торакальной хирургии фибриновый клей применяется в основном для окончательного гемостаза при оперативных вмешательствах, предотвращения альвеолярной недостаточности и закрытия бронхоплевральных свищей [55, 59, 63, 82, 85, 88, 91, 94, 99, 105, 117, 120, 128, 130-133].

Наиболее часто в клинической практике используется фибриновый клей, из человеческой плазмы человека, полученной от нескольких доноров. Несмотря на методы профилактики инфекционных осложнений, существует вероятность заражения такими вирусами, как парвовирус человека В19 и вирусы гепатита В, С. Кроме того, использование аллогенного фибринового клея может привести к анафилаксии из-за добавления бычьего апротинина в целях стабилизации тромба. Частота развития этого осложнения составляет 2,8%. В этих условиях аутологичный фибриновый клей может быть хорошей альтернативой [6, 87].

Совершенствование методов лечения больных эмпиемой плевры, осложненной бронхоплевральным свищом, в том числе у больных, перенесших ковид-19 ассоциированную пневмонию, является перспективным направлением. Повышение эффективности лечения позволит снизить летальность, уменьшить число осложнений, а также сократить время пребывания больного в стационаре.



## **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на значительные успехи фармакологии в свете производства новых антибактериальных препаратов, появление новых высокотехнологичных методов лечения, применение различных подходов к лечению, проблема закрытия бронхоплеврального свища, осложняющего течение эмпиемы плевры, по-прежнему не решена. Кроме этого, с каждым годом появляется все больше больных с ковид-ассоциированной этиологией эмпиемы плевры. Вопросы патогенеза, методы лечения, профилактики ковид-ассоциированных легочных осложнений, включая эмпиему плевры с бронхоплевральным свищом в литературе освещены недостаточно полно.

В торакальной хирургии преимущественно используется фибриновый клей на основе плазмы крови, полученной от нескольких доноров [55, 60, 64, 82, 85, 88, 91, 94, 99, 105, 117, 120, 128, 130-133].

Совершенствование методов лечения больных эмпиемой плевры, осложненной бронхоплевральным свищом с использованием аутологичного фибринового клея, в том числе у больных, перенесших ковид-19 ассоциированную пневмонию, является перспективным направлением. Актуальность темы, а также неудовлетворенность результатами лечения и послужили основой для выполнения данной работы.

## **Цель исследования**

Повысить эффективность хирургического лечения больных эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом за счет персонификации хирургического подхода к лечению, основанного на различных вариантах малоинвазивного закрытия бронхоплеврального свища.

## **Задачи исследования**

1. Проанализировать результаты хирургического лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом в зависимости от ее этиологии, распространенности; характеристики бронхиального свища и способа его закрытия.

2. Оценить эффективность применения фибринового клея в лечении эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом.

3. Разработать показания к использованию фибринового клея в рамках различных вариантов малоинвазивных хирургических методов лечения больных эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом.

### **Научная новизна**

С помощью современных методов статистической обработки данных проведен мультифакторный анализ с целью выявления параметров, достоверно влияющих на эффективность лечения больных эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом.

На группе больных разнородных по этиологии, распространенности эмпиемы плевры, диаметру бронхоплеврального свища, выраженности сопутствующей патологии, возрасту, полу и т. д. произведено сравнение эффективности малоинвазивных хирургических методов лечения (применения фибринового клея и бронхоблокации, а также сочетанного применения обоих малоинвазивных хирургических методов лечения).

На основании данных мультифакторного анализа разработан персонафицированный подход к выбору лечебной тактики, основанный на факторах, достоверно влияющих на эффективность лечения, позволяющий эффективно закрывать свищи различного диаметра вне зависимости от этиологии эмпиемы плевры, включая пациентов с заведомо сниженным репаративным потенциалом.

Разработаны оригинальные технические приемы и тактические подходы, послужившие основой патента (патент №2802125, опубл. 22.08.2023г.) убедительно демонстрирующие возможность эффективного лечения больных данной патологией с применением малоинвазивных хирургических методов и позволяющие нивелировать влияние на исход лечения таких факторов, как

этиология заболевания и степень поражения легких у больных с ковид-ассоциированной эмпиемой плевры.

Продемонстрировано расширение возможностей метода бронхоблокации при его комбинации с фибриновым клеем за счет ускорения процессов заживления и снижения количества осложнений, характерных для длительного нахождения обтуратора в бронхиальном дереве (кровотечение, ателектаз, пролежень и т.д.)

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Внедрение научных разработок в клиническую практику позволит улучшить результаты хирургического малоинвазивного лечения больных с эмпиемой плевры, осложненной развитием бронхоплеврального свища.

Разработанный персонифицированный алгоритм выбора лечебной тактики хирургического малоинвазивного лечения, основанный на патогенетически различных механизмах ликвидации бронхоплеврального свища, позволяет эффективно закрывать свищи различного диаметра вне зависимости от этиологии эмпиемы плевры, включая пациентов с заведомо сниженным репаративным потенциалом.

Разработанные оригинальные технические приемы и тактические подходы, послужившие основой патента (патент №2802125, опубл. 22.08.2023г.) позволяют повысить эффективность хирургического малоинвазивного лечения, а также нивелировать влияние на исход лечения таких факторов, как этиология заболевания и степень поражения легких у больных с ковид-ассоциированной эмпиемой плевры [35].

Результаты, полученные в результате выполнении исследования, внедрены в клиническую практику торакального отделения ГКБ им. И. В. Давыдовского и хирургического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский Университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в учебный процесс Кафедры факультетской хирургии №2 им. Г. И. Лукомского ФГАОУ ВО

Первый Московский государственный медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Методология и методы исследования**

Группу когортного наблюдения составили 136 больных, находившихся на лечении в ГКБ №23 им И. В. Давыдовского ДЗМ по поводу эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом. Группы были сформированы исходя из метода закрытия бронхоплеврального свища. В **основную группу** (n=65) вошли пациенты, у которых для лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом применялся биологический стимулятор репарации местных тканей (фибриновый клей). В ходе исследования части больным (n=7), лечение которых основывалось на использовании метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей, дополнительно устанавливали бронхоблокатор, в связи с сохранением поступления воздуха по дренажу в течение 5 дней. Эти больные были рассмотрены отдельно. В **группу сравнения** (n=71) вошли пациенты, которым для лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом применялась установка клапанного бронхоблокатора.

С помощью стандартных методов статистической обработки данных произведен анализ частоты развития осложнений, длительности стояния дренажей, а также длительности нахождения в стационаре.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность эмпиемы плевры, диаметр свищевого отверстия и количество бронхоплевральных свищей имеют статистически значимое влияние на эффективность различных вариантов хирургического малоинвазивного лечения больных эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом. Этиология эмпиемы плевры не оказывает статистически значимого влияния на эффективность различных вариантов хирургического малоинвазивного лечения.

2. Применение метода бронхоблокации в лечении эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом показано при сохраненном репаративном потенциале

(парапневмоническая отграниченная эмпиема плевры, диаметр свища до 2мм, одиночный свищ).

3. Применение метода, основанного на внутрилегочном введении биологического стимулятора репарации местных тканей (фибринового клея) в лечении эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом показано при снижении репаративного потенциала, проявлением которого является субтотальная эмпиема, отграниченная эмпиема при диаметре свища до 4 мм; а также при послеоперационной и ковид-ассоциированной эмпиеме плевры.

4. При истощении потенциала к репарации, множественных бронхоплевральных свищах, тотальной эмпиеме плевры вне зависимости от ее этиологии, свищах диаметром больше 4 мм, соматически отягощенных больных, по нашему мнению, оптимальным методом закрытия бронхоплеврального свища является сочетание методов бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей.

5. Использование фибринового клея позволяет значительно снизить число побочных эффектов, обусловленных длительным нахождением обтуратора в просвете бронхиального дерева, таких как нагноение, пролежень, кровотечение и другие, именно за счет своего стимулирующего действия на репарацию местных тканей и тем самым обеспечивает сокращение времени нахождения обтуратора в просвете бронхиального дерева.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия направления исследования: п. 4, 6.

### **Достоверность научных положений, выводов и результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждаются полной когортной выборкой, достаточным количеством наблюдений в обеих группах, проведением оценки полученных результатов с помощью стандартных методов статистической обработки данных. Для анализа использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой на

непрерывность при необходимости, также приводилось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value). Для анализа количественных переменных в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, приводилось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value). Статистически значимыми считались результаты при  $p \leq 0,05$ .

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: «Арктической конференции торакальных хирургов, посвященной 20-летию самого северного отделения торакальной хирургии» (г. Мурманск) 03.12.2022г.

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета кафедры факультетской хирургии №2 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №8 от 01.12.2023).

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, осуществлял сбор материала, постановку целей, задач исследования, обрабатывал полученную информацию, разрабатывал тактику лечения, выполнял все лечебные манипуляции, включая оперативные вмешательства.

Автором на основании данных литературы и собственных наблюдений разработан комплексный подход к лечению больных эмпиемой плевры различной этиологии, осложненной бронхоплевральным свищом у больных, в том числе у больных с ковид-ассоциированной эмпиемой плевры.

Разработал персонифицированный алгоритм выбора лечебной тактики, основанный на различных механизмах закрытия бронхоплеврального свища, позволяющий эффективно закрывать свищи различного диаметре вне зависимости

от этиологии эмпиемы плевры, включая пациентов с заведомо сниженным репаративным потенциалом за счет вируса COVID-19.

Разработал оригинальные технические приемы и тактические подходы, послужившие основой патента (патент №2802125, опубл. 22.08.2023г.) убедительно продемонстрировавшие эффективность использования различных вариантов хирургического малоинвазивного лечения и позволившие нивелировать влияние на исход лечения таких факторов, как этиология заболевания и степень поражения легких у больных с ковид-ассоциированной эмпиемой плевры.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе:

- в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 4 статьи,
- в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer) -1 статья,
- патенты на изобретение -2

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список используемой литературы, включающий 139 источников, из них 54 отечественных и 85 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 37 рисунками и 45 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Первым врачом, который произвел описание этой нозологии был Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) [100]. Одним из основоположников лечения неспецифической эмпиемы плевры в нашей стране являлся Г. И. Лукомский, который был удостоен премии им. С. И. Спасокукоцкого АМН СССР за монографию «Неспецифические эмпиемы плевры» (М., 1976) [18].

Эмпиема плевры, являясь по сути осложнением других заболеваний, вместе с тем может определенным образом рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма с характерной клинической картиной и лечебными подходами. Летальность при этом заболевании достигает по данным литературы 28%. Причинами развития неспецифической эмпиемы плевры являются различные гнойно-деструктивные заболевания легких, а также воспалительные заболевания, оперативные вмешательства и травмы. [2, 15, 16, 18, 19, 62]

По данным К. М. Курбакова и др. 2016 в 80,8% среди возбудителей эмпиемы плевры встречаются грамотрицательные микроорганизмы, из них доля патогенных составляет 51%. В 76,7% возбудителем являлся *P. Aeruginosa* [3]. Н. М. Цыбиков и др. 2007 приводят схожие данные: в 64 % случаев встречались аэробы, в 13 % – анаэробы и в 23 % – сочетание анаэробов и аэробов. Кроме этого происходит рост агрессивности флоры и устойчивости к антибиотикам [48].

### 1.1 Классификация эмпиемы плевры

В своем развитии эмпиема проходит ряд стадий. Стадию экссудативного плеврита (1 стадия), которая постепенно переходит в стадию фибринозно-гнойного плеврита (2 стадия) и затем через 2-3 месяца в стадию организации (3 стадия). Эта стадия характеризуется необратимыми морфологическими изменениями в париетальной и висцеральной плевре, а также легком. Первые две стадии относятся к «острой эмпиемой плевры», третья, - к хронической. Развитию хронизации эмпиемы плевры способствуют длительно существующий



воспалительный, особенно гнойно-деструктивный процесс в легких, наличие бронхоплевральных свищей, поликоморбидный фон, неадекватное лечение острой эмпиемы [8, 15, 16, 46, 54, 112].

Именно естественное развитие эмпиемы плевры и легло в основу классификации, предложенной Американским торакальным обществом в 1962г. И на сегодняшний день эта классификация широко используется в связи со своей простотой и удобством для определения тактики лечения [93]. Согласно этой классификации, экссудативная фаза длится несколько дней и характеризуется наличием неосумкованного выпота в плевральной полости. При фибринозно-гнойной фазе выпот становится мутным, происходит отложение фибрина на париетальной и висцеральной плевре. При дальнейшем развитии эмпиемы (фаза организации) происходит утолщение плевры, за счет отложения коллагена и фибрина [93].

В проекте национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. наряду с классификацией Американского торакального общества, приводится классификация эмпиемы плевры **по распространенности**: отграниченная (осумкованная), субтотальная (при заполнении больше половины гемиторакса) и тотальная (при которой легочная ткань не определяется на КТ ОГК); **наличию сообщения с внешней средой** (плеврокожный/ бронхоплевральный/ бронхоплевроорганный или бронхоплеврокожный свищ); **этиологическому фактору развития** (парапневмоническую, посттравматическую, послеоперационную, обусловленную гнойно-деструктивными заболеваниями легких и вследствие внелегочных причин (реактивную))[25]. Например, Р. Tan et al. 2019 описывает случай развития эмпиемы плевры как осложнение околопочечного абсцесса [115].

Традиционное деление эмпиемы плевры на острую и хроническую встречается как в отечественной литературе, так и в зарубежных источниках. Причем сроки перехода эмпиемы в хроническую стадию, по данным различных авторов, различаются от 4 недель до 2-3 месяцев [25, 93]

Заслуживает упоминания классификация Лайта, которая основана на 5-ти параметрах, таких как характер выпота, его бактериологическое и биохимическое исследование, рН и рентгенологическая картина и также дает четкие указания по тактике лечения (таблица 1) [93].

Таблица 1 - Классификация эмпием плевры Лайта

Клас с	Характер истика выпота	Бактериология	Рентген ологиче ские находки	Биохим ия	рН	Лечение
1	Незначительный парапневм онический выпот	Окраска по Грамм отрицательная, посев отрицательный	Меньше 10мм	-	-	Консервативное лечение
2	Типичный парапневм онический выпот	Окраска по Грамм отрицательная, посев отрицательный	Больше 10мм	Глюкоза >0,40 г/л	рН >7.2	Антибиотик отерапия
3	Пограничный осложненный парапневм онический выпот	Окраска по Грамм отрицательная, посев отрицательный	Нет спаек, нет гноя	Глюкоза >0,4 г/л, лактатде гидроге наза >1000 ед/л	7 .00< рН <7.20	Антибиотик отерапия + торакоценте з
4	Простой осложненный парапневм онический выпот	Окраска по Грамм и посев положительные	Нет спаек, нет гноя	Глюкоза <0,4 г/л	рН <7.00	Антибиотик отерапия + Дренирован ие
5	Сложный парапневм онический выпот	Окраска по Грамм и посев положительные	Множес твенные спайки	Глюкоза <0,4 г/л	рН <7.00	Дренирован ие+ тромболити ки

Продолжение таблицы 1

6	Простая эмпиема	Гной	Единичное осумкование/спаекнет	–	–	Дренирование+декортикация
7	Сложная эмпиема	Гной	Множественные спайки	–	–	Дренирование+тромболитики. ВАТС санация, декортикация

Решающее значение в определении прогноза лечения эмпиемы плевры имеет наличие или отсутствие бронхоплеврального свища. Доля пациентов с эмпиемой плевры без бронхоплеврального свища, которых удастся вылечить дренированием достигает 60-90%, а с наличием последнего не превышает 20-25% [15].

## 1.2 Парапневмоническая эмпиема плевры

Почти у 50% пациентов с пневмонией развивается выпот, который впоследствии может нагнаиваться. Причем бактериологическое исследование плеврального выпота выявило отличия флоры, находящейся в плевральной полости от обычных возбудителей пневмонии [103].

Парапневмоническая эмпиема является самым частым вариантом эмпиемы грудной клетки, на долю которой приходится 40-60% случаев. Этиологические факторы включают бактериальную, туберкулезную, вирусную и миелоидную пневмонию, инфекцию после торакотомии, генерализованный сепсис и т.д. Несмотря на достижения в области антибиотикотерапии за последние несколько десятилетий, эмпиема грудной клетки по-прежнему остается одной из сложных проблем, характеризующейся высокими показателями смертности. У большинства

пациентов с внебольничной эмпиемой преобладают аэробные бактерии, такие как *Streptococcus pneumoniae* и золотистый стафилококк., а также грамотрицательные бактерии, такие как кишечная палочка, *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella pneumoniae*. Однако зачастую из плеврального отделяемого высеиваются как аэробные, так и анаэробные бактерии, например *Bacteroides fragilis* [80].

### 1.3 Ковид-ассоциированная эмпиема плевры

В марте 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения объявила COVID-19 пандемией в связи с высокой заболеваемостью и смертностью. Новый вирус приводит к поражению легких, включая пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и сепсис. Пожилые пациенты старше 60 лет, а также полиморбидные пациенты являются основной группой риска. Осложнения пневмонии COVID-19 включают пневмоторакс, гидропневмоторакс, эмпиему, нередко с развитием бронхоплевральных свищей. Патогенез развития бронхоплеврального свища при SARS-CoV-2 точно не известен. Внутриальвеолярные кровоизлияния, приводящие к некрозу альвеол, могут приводить к развитию полостей в легких, а в литературе встречаются публикации, описывающие полостные образования в легких как причину развития бронхоплеврального свища. Помимо прочего вирус вызывает нарушения коагуляции, приводящие к образованию микротромбов и значительно повышающие риск развития тромбоэмболических осложнений. Вирус COVID-19 приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) вследствие цитокинового шторма, который увеличивает сосудистое шунтирование в легких посредством травмирования микрокапиллярного русла. Нарушение функции свертывания крови, которая варьируется от коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, до диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (ДВС-синдром) является одной из основных причин смертности этой категории пациентов. Аномальные параметры свертывания крови, включая повышенный уровень D-димера и фибриногена, напрямую коррелируют с плохим прогнозом. Неготовность

национальных систем здравоохранения, отсутствие точных знаний о патогенезе нового вируса и отсутствие вакцин вместе с быстрым распространением привели к многочисленным смертям по всему миру [55, 70, 104, 121].

Исследования D. Placik и др. показывают, что COVID-19 оказывает разрушительное воздействие на альвеолоциты как на микроскопическом, так и на макроскопическом уровне. Посмертные гистологические исследования выявили значительное повреждение альвеол с образованием гиалиновой мембраны и отложением фибрина. Также имеются свидетельства внутриальвеолярного кровоизлияния [113].

По данным S. Kamath и др. уровень смертности от вируса SARS-CoV-2 значительно варьируется во всем мире и составляет в среднем от 0,3% до 8,4%. В то время как большинство пациентов (80%) выздоравливают, у некоторых развиваются грозные осложнения, представляющие непосредственную угрозу жизни и здоровью. Нарушенный гипериммунный ответ, приводящий к цитокиновому шторму, обуславливает поражающее действие на внутренние органы. Вирус SARS-CoV-2 нацелен на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 в легочной ткани объясняет преобладающее поражение легких. Спектр осложнений и последствий после заражения COVID-19 продолжает развиваться по мере появления научных публикаций на эту тему. Плевральные осложнения, наблюдаемые при COVID-19, включают пневмоторакс, пневмомедиастинум и эмпиему. Эти осложнения могут развиваться из-за обусловленных COVID-19 патофизиологических изменений в легких, сопутствующих заболеваний пациентов или лечебных вмешательств. Наиболее часто регистрируемым осложнением является пневмоторакс. Эмпиемы встречаются в 1,2% случаев [72].

Несмотря на то, что основной группой риска являются возрастные пациенты, в литературе встречаются единичные наблюдения развития эмпием плевры после заражения SARS-CoV-2 даже у детей [107].

Клинические рекомендации по лечению эмпиемы плевры хорошо известны, вместе с тем, вопросы, касающиеся ковид-ассоциированной эмпиемы плевры, в

них отсутствуют. [79, 104, 137]. Вместе с этим, в литературе встречаются наблюдения успешного хирургического лечения эмпиемы плевры после COVID-19 [104, 114, 125].

#### **1.4 Послеоперационная эмпиема плевры**

Появление бронхоплеврального свища в послеоперационном периоде приводит к развитию эмпиемы, в ряде случаев, наоборот, эмпиема является причиной вторичной несостоятельности культи бронха (бронхоплеврального свища) [28, 46, 125, 134].

В литературе существует многообразие терминов, отражающих поступление воздуха по плевральному дренажу. Это недостаточность аэростаза, и длительная утечка воздуха (от англ. «Prolonged air leak»), и легочноплевральный свищ, и бронхоплевральный свищ. Одни авторы называют любое сообщение бронхиального дерева с плевральной полостью бронхоплевральным свищом [59, 110]. Другие считают, что бронхоплевральный свищ это стойкое сообщение между бронхиальным деревом и плевральной полостью, покрытое бронхиальным эпителием [28, 126, 134]. Третьи, говорят о бронхоплевральном свище только при сообщении долевого или сегментарного бронха с плевральной полостью, а при сообщении бронха меньшего диаметра с плевральной полостью речь идет о легочноплевральном свище, также проявляющимся длительной утечкой воздуха [77]. Однако, несмотря на терминологические различия, большинство авторов сходятся во мнении, что при отсутствии лечения вероятность закрытия бронхоплеврального свища крайне мала, в отличии от легочноплеврального свища, для лечения которого в большинстве случаев достаточно дренирования плевральной полости [28, 65, 85, 125, 134, 139]. Таким образом, видимо, не столько важен диаметр бронха, сколько длительно существующий сброс воздуха, без тенденции к уменьшению, а также степень расправления легкого. Так как именно сохранение поступления воздуха по плевральному дренажу при отсутствии расправления легкого и заставляет прибегать к активной лечебной тактике.

Частота развития бронхоплеврального свища после пневмонэктомии по поводу рака легкого составляет 4,5–20%. А смертность при развитии этого грозного осложнения составляет от 25% до 67% [28, 126, 134]. По данным А. Fiorelli и др., 2019 частота развития бронхоплеврального свища после лобэктомии составляет 0,5-15%. Смертность от 25% до 67% [65, 85, 126, 139]. Yan-Qing Wang и др., 2020 приводят данные о частоте развития бронхоплеврального свища после резекций легкого 0,5%. В тоже время уровень смертности, связанный с бронхоплевральным свищом, составляет 18-50% [137]. Наиболее частой причиной смерти является аспирационная пневмония и последующий острый респираторный дистресс-синдром(ОРДС) [64]. Н. Kawai и др., 2016 приводят данные о частоте развития бронхоплеврального свища на уровне 45%. Авторы используют для разделения паренхимы легкого ультразвуковой скальпель, считая, что сшивающие аппараты могут привести к снижению остаточных объемов легких. Кроме того, неудобный угол атаки к линии резекции паренхимы легкого также ограничивает применение сшивающих аппаратов [101].

Большинство случаев развития бронхоплеврального свища возникают уже через 1-7 дней (острый бронхоплевральный свищ), от 8 до 30 дней (подострый) и >30 дней (хронический), причем почти все случаи развития бронхоплеврального свища после лобэктомии возникают в течение 3 месяцев после операции. Острая форма почти всегда вызывается дефектом хирургической техники и является грозным осложнением, приводящим к высокой летальности. Подострая и хроническая формы в основном связаны с инфекциями и чаще наблюдаются у полиморбидных пациентов [11, 64].

В литературе существуют различные классификации бронхоплевральных свищей. По длине культы бронха выделяют короткую (до 1 см), длинную (до 2 см) и ветвистую (линия резекции проходит по сегментарным бронхам). Считается, что оставление длинной культы является предрасполагающим фактором к развитию несостоятельности культы бронха и в последствие бронхоплеврального свища за счет постоянного скопления мокроты и хронического воспаления в культе. Однако эта теория не объясняет причины возникновения бронхоплеврального свища в

короткой культы. По величине дефекта выделяют точечный (до 3мм), неполный (нет полного расхождения стенок) и полный (дефект сопоставим с диаметром бронха) [11].

Ю. В. Зюрина и др. 2017 ссылается на классификацию Е. А. Вагнера, согласно которой выделяются три степени несостоятельности культы бронха: первая при диаметре бронхоплеврального свища до 4мм, вторая при диаметре до 10мм, третья - диаметр свища больше 10мм или полное расхождение культы бронха. Также авторы отмечают раннюю (до 3 недель после операции) и позднюю несостоятельность (позже 3 недель) [10]. Однако, по нашему мнению, такого рода классификации представляют лишь академический интерес, так как для определения тактики лечения имеют решающее значение диаметр дефекта и наличие/отсутствие воспаления в плевральной полости.

Анализируя данные литературы, среди всего многообразия факторов риска развития бронхоплеврального свища можно выделить две группы. Первая группа относится к пациенту, и включает возраст (повышенный риск развития бронхоплеврального свища у лиц пожилого возраста), пол (чаще развивается у мужчин), общее состояние, специфические инфекции (особенно туберкулез и грибковые инфекции), предоперационная или послеоперационная химиотерапия и/или лучевая терапия, положительный край резекции в случае злокачественных опухолей, сахарный диабет, длительное нахождение на искусственной вентиляции легких, предоперационные или послеоперационные инфекции, анемия в раннем послеоперационном периоде, ишемия культы бронха в следствии нарушения васкуляризации. Вторая группа, относится к технике операции и включает в себя слишком большое или наоборот маленькое расстояние между швами, неподходящий шовным материал, чрезмерная «скелетизация» бронхов, прижигание бронхиальной артерии [17, 64, 65, 106, 119, 139].

Кроме того, замечено что несостоятельность культы левого главного бронха встречается в 5 раз реже чем правого. Некоторые авторы подчеркивают роль лимфодиссекции особенно в зоне бифуркации в развитии ишемических поражений культы бронха, поскольку во время этой манипуляции могут быть повреждены



бронхиальные артерии (в том числе питающие зону культы главного бронха) [64, 65, 134].

Ишемическое повреждение является основной причиной бронхоплеврального свища после пневмонэктомии. Несмотря на улучшение методов предоперационной подготовки, использование одноразовых сшивающих аппаратов и совершенствование техники ушивания культы бронха, проблема развития несостоятельности культы бронха остается актуальной до настоящего времени. Несостоятельность культы бронха рассматривается как истинный бронхиальный свищ не ранее, чем через 3 недели после операции, т.е. когда закончится процесс развития грануляций. По мере роста бронхиального эпителия в зоне несостоятельности культы бронха образуется бронхиальный свищ [134]. В литературе также имеются сообщения о самопроизвольном закрытии бронхоплеврального свища [139].

У. El-Sameed и др., 2012 среди факторов риска возникновения длительной утечки воздуха выделяют бронхоэктатическую болезнь. Кроме этого длительное пребывание в стационаре, ателектаз или пневмония оперированного легкого также могут приводить к развитию этого осложнения [86].

Нет единого мнения относительно вопроса о способе закрытия культы бронха как фактора риска развития бронхоплеврального свища. Одни авторы считают, что нет разницы в частоте возникновения бронхоплеврального свища при ручном способе укрепления культы, в сравнении с аппаратным швом [69]. Другие, например, F. Yanik и др., 2019 считают, что способ закрытия культы бронха является одним из важнейших факторов, влияющих на развитие бронхоплеврального свища [69, 106, 139].

## 1.5 Методы диагностики

Диагностика эмпиемы основывается на данных компьютерной томографии органов грудной клетки и рентгенографии. И если при рентгенографии можно судить о наличии жидкости, ее уплотнении, местоположении трахеи, то

компьютерная томография грудной клетки с контрастным усилением позволяет получить гораздо больше информации. Например, утолщение париетальной и висцеральной плевры, утолщение мягких тканей и повышенная плотность внеплеврального подреберного жира. Кроме этого она позволяет оценить легочную паренхиму, рядом с выпотом (остаточный объем легких) [80].

Заслуживает внимание исследование N. Das и др. о количественной оценке объема поражения легочной ткани и величины объема полости эмпиемы, выраженный в процентах (КТ-морфометрия). Авторы пришли к выводу, что остаточный объем пораженного легкого, выраженный в процентах от контрлатерального легкого может с чувствительностью и специфичностью 70% дать представление о степени расправления легкого [80].

### **1.6 Лечение эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом**

Вопрос лечения бронхоплеврального свища, серьезного послеоперационного осложнения легочных операций остается нерешенным до сих пор [85, 126, 131, 134, 136].

Согласно проекту национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. лечение эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом зависит от стадии и может включать в себя временную клапанную бронхоблокацию, торакоскопические санации, формирование торакостомы, различные по объему резекционные вмешательства из торакотомного доступа плеврэктомию с удалением эмпиемного мешка, плевролобэктомию; трансстернальную окклюзию культи бронха, торакомиопластику и другие [25].

О.О. Ясногородский, А.М. Шулутко и др., обладая опытом лечения эмпиемы плевры, насчитывающим более 5115 пациентов, выработали алгоритм лечебной тактики при неспецифической эмпиеме плевры. При «простой» неспецифической эмпиеме плевры при толщине париетальной плевры менее 2 см показано дренирование плевральной полости с активной аспирацией, при толщине более 2

см- видеоторакоскопическая санация или декортикация из мини-доступа. При наличии неспецифической эмпиемы плевры с деструкцией легочной ткани и толщине париетальной плевры менее 2 см- бронхоблокация. При наличии неспецифической эмпиемы плевры с деструкцией легочной ткани и толщине париетальной плевры более 2 см- видеоторакоскопическая санация с вапоризацией висцеральной плевры и коагуляцией свищей с последующей бронхоблокацией при необходимости [1, 51].

Не вызывает сомнений необходимость патогенетического лечения эмпиемы плевры. Т.е. необходимо не только создать условия для скорейшей эвакуации инфицированного плеврального выпота на ранних стадиях, но и добиться полного расправления легкого и ликвидации остаточной полости. При этом особое значение придается наличию бронхоплевральных свищей, как фактора, значительно осложняющего течение эмпиемы плевры. Т.к. создаются условия для постоянного поступления инфицированного бронхиального содержимого в плевральную полость, кроме того сообщение поступление воздуха в плевральную полость не позволяет легкому расправиться [21, 22, 27, 54, 102]. С целью эффективной санации полости эмпиемы используют программируемые торакоскопические санации, оптимальным сроком выполнения которых большинство авторов называют 2-4 сутки, в тоже время подчеркивается необходимость индивидуального подхода в выборе периодичности и сроках проведения повторных программируемых санаций [20, 27].

### **1.6.1 Эндоскопические методы**

Абсолютное большинство авторов сходятся во мнении, что при возникновении бронхоплеврального свища необходимо немедленное дренирование плевральной полости и антибиотикотерапия, направленная на предотвращение развития эмпиемы с последующим сепсисом, а также защита контлатерального легкого [14, 17, 104, 126, 139].

Консервативное лечение бронхоплеврального свища возможно в случае, когда диаметр свища не превышает 3-5 мм. При этом эффективность консервативных методов лечения колеблется от 26% до 44% [85, 126, 131, 134, 136]. Так, например, из 85 пациентов при использовании консервативных методов лечения (фибриновый клей, лазерная терапия, инъекции склерозанта и стентирование) удалось закрыть бронхоплевральный свищ в 30%, при этом смертность составила 40%. Другие авторы сообщают о 60-70% эффективности при применении различных герметиков, электрокоагуляции, лазерном воздействии, прижигания трихлоруксусной кислотой и серебром азотнокислым [11].

Эндоскопические методы лечения не должны конкурировать с хирургическим лечением, но должны рассматриваться как метод выбора у поликоморбидных пациентов с высоким риском повторного хирургического вмешательства [70, 73, 85].

Известен способ лечения бронхоплевральных свищей, заключающийся в установке клапанного бронхоблокатора в сегментарный или долевого бронх на стороне поражения [9].

Клапанная бронхоблокация широко используется для закрытия дефектов в бронхе с целью ликвидации сообщения полости эмпиемы с бронхиальным деревом, при этом эффективность данной методики достигает 80 % пациентов (ликвидация утечки воздуха в течение 2-х суток) [9, 13, 95, 109, 127], а по данным В. Матвеева до 98% [20, 86].

В литературе имеются немногочисленные наблюдения успешного лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом у пациентов, перенесших (SARS-CoV-2) с применением бронхоблокаторов [71, 123].

В литературе описаны различные варианты бронхоблокации при эмпиеме плевры с бронхоплевральным свищом, например, Т. Nakano и др., 2021 сообщает о методе эндобронхиальной окклюзии с использованием эндобронхиальных патрубков Ватанабе (от англ. endobronchial Watanabe spigots (EWS)) [123], Y. Maki и др. описывает методику бронхоблокацию, названную автором «Push and Slide Method» [83].

Применение бронхоблокаторов в лечении эмпием плевры с бронхоплевральными свищами является перспективным и многообещающим методом лечения. Многие авторы рекомендуют устанавливать бронхоблокатор на срок, до 3 недель, при более длительном нахождении бронхоблокатора возможно развитие осложнений. В частности, воспалительные осложнения в месте стояния бронхоблокатора, кровотечения, стенозирование просвета бронха при длительном нахождении бронхоблокатора, прогрессирование гнойного процесса, ателектаз заблокированной части легкого. Кроме этого, довольно часто наблюдается так называемое «ослизнение» бронхоблокатора и как следствие отсутствие герметизма заблокированного участка легкого [15, 21].

### 1.6.2 Другие методы

В литературе имеется ряд публикаций успешного закрытия свищей и большего диаметра с использованием ряда устройств, например, «лепестка» от устройства для очистки биопсийного канала бронхоскопа [134] или устройства для закрытия дефекта межпредсердной перегородки «амплацер девайс» [139]. В литературе встречаются единичные публикации, в которых авторы описывают возможность закрытия бронхоплеврального свища диаметром до 8мм с помощью методов интервенционной бронхоскопии с использованием различного вида герметиков, трахеальных стентов, эндобронхиальных устройств и методов склеротерапии [139].

Е. В. Левченко и др. предложил способ селективной пломбировки бронхоплевральных свищей (патент РФ №2269940, публ. 20.02.2006), заключающийся в выполнении видеоторакокопии, бронхоскопии, в проведении через канал фибробронхоскопа нити-проводника, с помощью которого катетеризируют свищевой канал на глубину до 1,0 см, с введением в свищевой канал клеевой взвеси. При реализации данного технического решения окклюзия свища носит временный характер, в связи, с отторжением клеевых масс вместе с некротизированными тканями, что приводит к рецидиву.

Используемая при окклюзии клеевая взвесь не обеспечивает контактного взаимодействия стенок свищевого хода для адекватной регенерации ткани [29].

Известен способ оперативного лечения бронхоплевральных свищей бронхоплевральных свищей различной этиологии (патент РФ №2699210, публ. 03.09.2019), заключающийся в многократной антисептической обработке плевральной полости путем выполнения торакоскопии, диагностирования устья свищевого хода путем «водной пробы», в инъекции в легочную ткань клеевой композиции для обструкции свищевого хода со смещением мест инъекции в радиальных направлениях, относительно продольной оси устья свищевого хода. При реализации данного технического решения после проведения диагностической торакоскопии с выявлением локализации устья наружного отверстия бронхоплеврального свища осуществляют установку дополнительного троакара для выполнения манипуляции. Через установленный троакар под контролем эндоскопической видеокамеры в легочную ткань, окружающую свищевой ход, с помощью эндоскопической гибкой иглы субплеврально вводят гель «Urodex» для обструкции свищевого хода при смыкании краев наружного отверстия свищевого хода, затем осуществляют дополнительную герметизацию данной области путем обработки поверхности инфильтрированной ткани легкого фибриновым клеем «Evicel» с помощью жесткой насадки и аппликатора [32]

Вакуумная терапия «отрицательным» давлением (NPWT «negative pressure wound therapy») применяется уже более 20 лет при гнойно-некротических процессах различной локализации. Впервые NPWT в лечении эмпием плевры применил в 2006г. К. Varker. Не вызывает сомнений положительное влияние NPWT на течение раневого процесса, уменьшение инфильтрации и отека окружающих тканей, снижения уровня бактериальной контаминации, улучшение местного кровообращения и т.д. [4, 54, 98].

А. А. Татур и др. 2019 приводят результаты лечения «отрицательным» давлением (negative pressure wound therapy NPWT) 11 пациентов с хронической

эмпиемы плевры. Авторы сообщают что у 40% удалось добиться полной облитерации плевральной полости, у 60% уменьшить объем полость до щелевидной [54].

Ж. Groetzner и др. приводят опыт лечения 14 пациентов с эмпиемой плевры после различных торакальных операций (лобэктомия, пневмонэктомия, санация эмпиемы плевры) методом терапии повышенным давлением с эффективностью 85% [96].

О. Э. Луцевич и др. для лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищем использовали терапию «отрицательным» давлением, а для блокирования постоянного сброса воздуха в плевральную полость дополнительно устанавливали бронхоблокатор (патент №2766521, публ. 15.03.2022г). Основными недостатками данного способа являются: миграция бронхоблокатора в другие отделы бронхиального дерева, кровотечение из слизистой бронха, «ослизнение», развитие пневмонии в ателектазированном участке легкого [33].

А. В. Никулин и др. также использовали NPWT терапию для закрытия бронхоплеврального свища на фоне эмпиемы плевры, а для блокирования поступления воздуха из свищевого отверстия подшивал к губке листок кеноперикарда и укладывали губку таким образом, чтобы ксеноперикардальная пластина закрывала собой свищевое отверстие (Патент № 2799246, опубл. 04.07.2023) [34, 38].

В ситуациях, когда не удается справиться с эмпиемой, осложненной наличием бронхоплеврального свища малоинвазивными методами, приходится прибегать к более травматичным операциям. К ним относятся повторное хирургическое вмешательство с попытками укрытия дефекта лоскутом мышцы, большим сальником, участком перикарда или торакопластика и даже торакостомия [28, 119, 124, 126, 134].

Методы лечения бронхоплеврального свища можно разделить на две группы. Первая, при которой происходит закрытие свищевого отверстия (ушивание культи

бронха, реампутация, окклюзия бронха). Вторая- операции, направленные на замещение объема остаточной полости хорошо кровоснабжаемыми тканями (большой сальник, мышцы) или уменьшение объема плевральной полости (торакопластика) [11].

А. А. Дударев и др. 2010 подчеркивают важную роль торакоскопии в визуальной оценке изменений на поверхности париетальной и висцеральной плевры, а также в возможности разрушения плевральных спаек и осумкований [39].

При раннем бронхоплевральным свище, при отсутствии воспаления в плевральной полости, наиболее эффективным методом, по мнению F. Yanik и др., 2019 является повторная операция с попыткой ушивания культи и укрепления ее аутологичными тканями, такими как сальник, мышцы, перикардиальные или плевральные лоскуты. В случае развития воспаления с угрозой нагноения в плевральной полости, а также при бронхоплевральном свище большого диаметра оптимальным методом лечения, по мнению авторов, является торакостомия или торакопластика [17, 119, 124, 126, 139].

Среди публикаций на эту тему имеется множество интересных вариантов лечения этого осложнения. Например, существует методика закрытия бронхоплеврального свища посредством медиастиноскопии через трансцервикальный доступ [23, 139]. Y. Hirai и др., 2021 приводят описание случая лечения отрицательным давлением (Negative-pressure wound therapy, NPWT) бронхоплеврального свища который развился через 2 недели после нижней лобэктомии справа [108]. Н. Oish и др., 2005 описывают лечение бронхоплеврального свища с помощью мышечной транспозиции в сочетании с эндобронхиальной блокацией [55]. А. Fiorelli и др., 2019 предвосхищают развитии новой эры в лечении бронхоплевральных свищей с появлением 3D печати индивидуальных стентов под конкретного больного [126]. Yan-Qing Wang и др., 2020 пишут о средней лобэктомии как методе лечения бронхоплеврального свища после нижней лобэктомии справа [137].

А. В. Баженов и др. использовал для лечения бронхоплеврального свища после операций по поводу туберкулеза легких торакоскопию с блокированием



устья свища с помощью устройства «амплатцер девайса». В плевральную полость вводился проводник, который проводили через канал бронхоскопа, к которому подсоединялся «амплатцер девайс», затем последний устанавливался в устье свища, после чего проводник извлекался (патент РФ №2627292, публ. 24.06.2016) [30].

В литературе имеются противоречивые данные о преимуществах укрепления культи бронха различными аутоканьями (bronchial stump coverage). Например, F. Caushi и др., 2020 сообщает об отсутствии снижения частоты развития бронхоплеврального свища в группе пациентов после укрепления культи бронха в сравнении с группой без укрепления [97]. В тоже время, M. Mammana и др., 2019 на основании данных 511 пациентов, перенесших пневмонэктомию, отмечает частоту развития бронхоплеврального свища в 4,5% случаев. Автор выделяет отсутствие укрывания культи бронха как фактор риска развития бронхоплеврального свища, наряду с положительным краем резекции, и длительным нахождением на искусственной вентиляции легких [118]. По данным мета-анализа, на основании данных о 3879 пациентах, перенесших пневмонэктомию, проведенного M. Maio и др. пришли к выводу, что, несмотря на явный отрицательный отбор, частота бронхоплеврального свища у пациентов, отнесенных к группе высокого риска, у которых производилось укрепление культи бронха аутоканьями, была лишь немного выше по сравнению с пациентами, отнесенными к группе низкого риска, которым не производилось укрепление культи [57].

В литературе описаны и весьма экзотические способы лечения бронхоплевральных свищей. Например, L. Duranti и др. сообщает о случае возникновения бронхоплеврального свища культи правого главного бронха через месяц после пневмонэктомии. Больному выполнялись бронхоскопические инъекции фибринового клея в подслизистый слой, произведена установка устройства «Амплатцера», проводилась NPWT, оментопластика, выполнена торакастомия, однако добиться закрытия свища не удалось. После безуспешных

попыток было принято решение о заполнении правой плевральной полости сахарным песком. Авторы заявляют о клиническом выздоровлении [92].

Анализ эффективности закрытия бронхоплевральных свищей на основе данных литературы приведен в таблице 2 [9, 13, 20, 41, 85, 86, 95, 109, 126, 127, 131, 134, 137]. Мы были не единственными авторами, использовавшими фибриновый клей для закрытия бронхоплевральных свищей. В подавляющем большинстве случаев в литературе описаны единичные случаи закрытия бронхоплевральных свищей с использованием фибринового клея, исключение составляет публикация В. Егорова и др., 2015, приводящего данные 10 случаев закрытия бронхоплеврального свища после пневмонэктомии с 80% эффективностью [36].

Таблица 2 – Эффективность закрытия бронхоплевральных свищей по данным литературы

Автор, год публикации	Количество наблюдений	Метод закрытия свища	Этиология	Эффективность, %
Kazuhiro Imai, 2010	1	ФК+ сетка из полигликолевой кислоты	После лобэктомии	100
Y. El-Sameed, 2012	4	ББ	Пневмоторакс, туберкулез, пневмонэктомия	100
Keidai Ishikawa, 2013	4	ФК+ коллагеновая губка	После лобэктомии (3), пневмонэктомии (1)	75
А. А. Дударев, 2013	43	ББ	Нет данных	46,5
В. Ю. Матвеев, 2015	139	ББ, лазеротерапия	Неспецифическая эмпиема плевры	84,3
В. И. Егоров, 2015	10	ФК	После пневмонэктомии	80

## Продолжение таблицы 2

J. Prudencio, 2016	2	аутологичные стволовые клетки, полученные из жировой ткани	После пневмонэктомии, лобэктомии	100
Е. А. Дробязгин, 2017	76	ББ	Послеоперационная, пневмония на фоне ВИЧ(3)	Больше 80
И. Я. Мотус, 2018	8	Atrial Septal Defect-окклюдер	После пневмонэктомии	87,5
D. Tchkonja 2020	30	ББ	Нет данных	93.3
Е. А. Дробязгин, 2020	115	ББ	Послеоперационная, острые и хр. гнойно-деструктивные заболевания легких	Больше 70%
A. Ualikhanov, 2020	1	окклюдер	После пневмонэктомии	100
Takahito Nakano, 2021	1	Endobronchial Watanabe-Spigots	(COVID-19) pneumonia	100
A. B. Никулин, 2022	1	ФК	После лобэктомии	100
David Yurui Lim, 2022	7	ФК (2), цианакрилатный клей (4), сочетание (1)	Неспецифическая, послеоперационная	100

### 1.7 Применение фибринового клея в торакальной хирургии

Фибриновый клей давно применяется в различных областях медицины, включая сердечно-сосудистую хирургию, нейрохиргию, а также пластическую и реконструктивную хирургию [6, 24, 44, 43, 47, 52, 66, 87, 89, 132].

В торакальной хирургии фибриновый клей применяется в основном для окончательного гемостаза при оперативных вмешательствах, предотвращения длительной утечки воздуха и закрытия бронхоплевральных свищей [47, 56, 60, 63, 66, 82, 85, 87, 88, 91, 94, 99, 105, 117, 120, 128, 130, 131-133, 135].

Длительной утечкой воздуха считается поступление воздуха по дренажу свыше 5-10 дней после операции. Эмфизема легких является фактором риска развития этого осложнения, которое наблюдается почти у половины больных после объем редуцирующих операций по поводу буллезной эмфиземы и около 15% после всех торакальных операций. В большинстве случаев длительная утечка воздуха прекращается в течении нескольких дней на фоне дренирования (активного или пассивного). Длительное поступление воздуха по дренажу помимо увеличения сроков нахождения в стационаре может в ряде случаев привести к развитию осложнений, включая эмпиему плевры. Авторы пришли к выводу, что аутологичный фибриновый герметик, применяемый интраоперационно для укрепления швов значительно уменьшает выраженность продленного сброса воздуха и продолжительность дренирования плевральной полости [60, 63, 68, 82, 87, 88, 105, 116, 120, 130].

Первые попытки использовать фибриновый клей для лечения длительной утечки воздуха предпринимались еще в конце 20 века. Так в 1983г. R. Turk и др. в своих экспериментальных и клинических работах показал эффективность фибринового клея в лечении этого осложнения, а также в качестве индукции плевродеза [75]. H. Meisner и др. в 1982 использовал фибриновый клей для герметизации швов и достижения окончательного гемостаза [91]. H. Waclawiczek и др. еще в 1985 в эксперименте на свиньях доказал эффективность использования фибринового клея для лечения дефектов культи бронха после пневмонэктомии [138]. J. Berglasland в 1986, P. McCarthy и др. в 1988 г пришли к выводу, что фибриновый клей является эффективным в лечении длительной утечки воздуха [90, 99, 129].

Наиболее часто в клинической практике используется фибриновый клей, из аллогенной человеческой плазмы человека, полученной от нескольких доноров.

Несмотря на методы профилактики инфекционных осложнений, существует вероятность заражения такими вирусами, как парвовирус человека В19 и вирусы гепатита В, С. Кроме того, использование аллогенного фибринового клея может привести к анафилаксии из-за добавления бычьего апротинина в целях стабилизации тромба. Частота развития этого осложнения составляет 2,8%. В этих условиях аутологичный фибриновый клей может быть хорошей альтернативой [6, 87].

Анализируя результаты 118 лобэктомий и 89 сегментэктомий, М. Kawashima и др. пришли к выводу, что применение аутологичного фибринового клея в лечении продленного сброса воздуха у пациентов, перенесших лобэктомию или сегментэктомию эффективно, и что он может стать хорошей альтернативой аллогенным фибриновым клеям [87].

На основании исследования 18 больных с длительной утечкой воздуха у больных после резекций легких J. Cho. и др. пришли к выводу, что введение фибринового клея в плевральную полость под контролем плеврографии обладает хорошим эффектом, т.к. лишь у одного больного потребовалась операция для ликвидации этого осложнения [66].

Н. Oishi и др. также предлагает оригинальную методику лечения экссудативного плеврита и длительной утечки воздуха в раннем послеоперационном периоде, суть которой заключается во введении фибринового клея в плевральную полость. Одна из причин, по мнению авторов, по которой был достигнут положительный эффект и быстро удалось добиться облитерации остаточной полости заключается в том, что, в отличие от химического плевродеза, введение фибринового клея в плевральную полость не вызывает у пациентов воспалительной реакции, проявляющейся лихорадкой и болевым синдромом [56].

Система Vivostat (Vivostat A/S, Дания) представляет собой систему для приготовления и нанесения фибринового клея, изготовленного из собственной крови пациента. Система Vivostat позволяет получить криопреципнат, обладающий превосходными эластичными свойствами, кроме этого 50% его рассасывается в течение 5 дней (на животных моделях) [60, 128].

Ряд авторов использовали фибриновый клей в комбинации с листками полигликолевой кислоты (Polyglycolic Acid, PGA) для интраоперационного устранения продленного сброса воздуха. Они пришли к выводу, что эта комбинация значительно сокращает продолжительность поступления воздуха по плевральному дренажу в раннем послеоперационном периоде и как следствие длительность нахождения дренажа по сравнению с использованием только фибринового клея. Использование заплатки из фибринового клея вместе с PGA в эксперименте была способна выдерживающий давление до 100 мм водного столба [61, 81, 82, 105].

В литературе встречаются случаи применения фибринового клея для лечения несостоятельности бронхиального анастомоза после трансплантации легких. Например, W. Branden и др. описывают случай успешного лечения этого грозного осложнения, используя эндобронхиальную аппликацию фибринового клея при несостоятельности бронхиального анастомоза. Авторы сообщают, что частота несостоятельности бронхиального анастомоза при двусторонней трансплантации легких составляет не более 2% и среди факторов риска развития этого осложнения приводят такие факторы, как ишемию, нарушение микроциркуляции в зоне анастомоза, иммуносупрессию и местные инфекции. В аналогичных условиях фибриновый клей использовался для лечения бронхоплевральных свищей после лобэктомии или пневмонэктомии с эффективностью 35-66%. Авторы пришли к выводу, что описанный метод может применяться у пациентов, у которых неприменимы другие методы лечения, например стентирование дыхательных путей и/ или повторное хирургическое вмешательство [74].

Интересную методику лечения бронхоплевральных свищей предложили A. Fiorelli и др. Авторы делали инъекции фибринового клея внутривнегочно и интрабронхиально посредством гибкой эндоскопии с хорошим эффектом в ситуациях, когда другие эндоскопические методы лечения, такие как установка бронхиального клапана и внутривнегочная аппликация фибринового клея, оказались безуспешными. Авторы подчеркивают, что эффективность метода возможна только при отсутствии гнойного воспаления плевры, кроме этого

фибриновый сгусток полностью рассасывается в течение 14 дней после инъекции [76].

М. Iwasaki и др. описывают случай успешного закрытия 10 мм бронхоплеврального свища после нижней лобэктомии справа с помощью эндоскопической инъекции фибринового клея, торакостомии, аппликации пластины из полигликолевой кислоты на область бронхоплеврального свища и лечения остаточной полости NPWT [98].

К. Ishikawa и др. рекомендуют использование фибринового клея для закрытия бронхоплевральных свищей до 3 мм [85].

Н. Takagi и др. приводит наблюдение использования ФК у свидетелей Иеговы для снижения объёма кровопотери [111].

Первыми на свойство фибринового клея оказывать влияние на регенерацию тканей обратили А. Ф. Черноусов и др., использовавшие фибриновый клей в лечении больных с различными типами несформированных кишечных свищей. По мнению авторов, он способствует оптимизации показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета. Помимо этого фибриновый клей способен производить коррекцию вторичного иммунодефицита [46].

В дальнейшем, эффективность использования фибриновый клей в качестве стимулятора репарации тканей была многократно подтверждена, а идеи А. Ф. Черноусова получили развитие в различных областях хирургии [5- 7, 12, 24, 37, 41-44, 47, 52, 53, 66].

На свойстве усиливать регенерацию основан и способ лечения бронхиальных свищей, возникших после резекционных операций на легких (патент РФ №2691323, публ. 24.04.2018г.) сущность которого заключается в инъекционном введении через канал бронхоскопа культуры дермальных аллофибробластов и аутологичного лизата, полученного из плазмы, по периметру свища в подслизистый слой, отступив 1-2 мм от края свища на глубину 1 мм на одинаковом расстоянии друг от друга, с повторением вышеописанной процедуры на 3-й и 5-й дни лечения [31].

## 1.8 Заключение

Учитывая большое количество способов закрытия бронхоплевральных свищей на фоне эмпиемы плевры, предложенных различными авторами, можно сделать вывод, с одной стороны о сложности данной проблемы, с другой о недостаточной эффективности предложенных методов. Совершенствование методов лечения больных эмпиемой плевры, осложненной бронхоплевральным свищом с использованием аутологичного фибринового клея в качестве биологического стимулятора репарации тканей, в том числе у больных, перенесших ковид-19 ассоциированную пневмонию, является перспективным направлением. Актуальность темы, а также неудовлетворенность результатами лечения и послужили основой для выполнения данной работы.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Протокол исследования

Исследование выполнено на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ в период с 2021 по 2022гг. Научные задачи, поставленные перед данным исследованием, решались путем анализа результатов лечения группы когортного наблюдения. Группу когортного про- и ретроспективного наблюдения составили 136 больных, находившиеся на лечении в ГКБ №23 им И. В. Давыдовского ДЗМ по поводу эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом. Группы формировались по способу закрытия бронхоплеврального свища. В **первую группу (ФК- фибриновый клей)** вошли пациенты, у которых для лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом интраоперационно после видеоторакоскопической санации применялся фибриновый клей в качестве биологического стимулятора репарации местных тканей. В ходе исследования части больным первой группы (7 человек) потребовалась дополнительная установка бронхоблокатора. Это было сделано потому, что после выполнения оперативного пособия (инъекции фибринового клея) у них сохранялся сброс воздуха по плевральному дренажу в течение 5 дней. Для профилактики развития осложнений, мы, не дожидаясь наступления эффекта от действия биологического стимулятора репарации тканей, дополнительно устанавливали бронхоблокатор. Так как группы были сформированы по способу закрытия бронхоплеврального свища, эти больные были рассмотрены отдельно. Во **вторую группу (ББ- бронхоблокация)** вошли пациенты, которым для лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом применялся стандартный метод лечения- видеоторакоскопическая санация полости эмпиемы с установкой клапанного бронхоблокатора. Лечение проводилось в рамках проекта национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. [25].



Рисунок 1 – Графический дизайн исследования

### **Критерии включения больных в исследование:**

1. Наличие у больного эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом.
2. Переносимость больным оперативного вмешательства в объеме видеоторакоскопии с санацией полости эмпиемы

### **Критерии невключения больных в исследование:**

1. Распространенный характер эмпиемы плевры и поликоморбидность пациентов, исключающие возможность проведения оперативного вмешательства в объеме видеоторакоскопии с санацией полости эмпиемы.
2. Наличие письменного отказа больного от исследования.
3. Невозможность следовать протоколу исследования.

**Первичной конечной точкой исследования являлась:**

1. Наличие стойкого герметизма по плевральному дренажу после проведения лечебных мероприятий.

**В качестве вторичных конечных точек исследования выбраны:**

1. Полное расправление легкого в ходе лечебных мероприятий.
2. Полная ликвидация полости эмпиемы или исход ее в щелевидную полость.

**Методы оценки результатов исследования:** анализ эффективности лечебных мероприятий проводился по результатам отсутствия сброса воздуха по плевральному дренажу, а также степени расправления легкого на основе объективных данных, полученных с помощью КТ ОГК и рентгенографии.

Статистические данные анализировались по результатам клинических и инструментальных данных, содержащихся в истории болезни, а также визуального осмотра и результатов инструментальных методов исследования. Полученные результаты обрабатывались методами математической статистики с использованием стандартной конфигурации приложения «Excel» из пакета офисных приложений для домашнего пользования Office-2010.

**Место проведения исследования:** отделение торакальной хирургии ГБУЗ ГКБ №23 им. И. В. Давыдовского ДЗМ.

**Временной период проведения исследования:** основные результаты были обобщены в сроки с января 2021 года по ноябрь 2022 года.

## 2.2 Используемые классификации

Наиболее распространенной классификацией эмпием плевры является классификация Американского торакального общества (1962г.), в основе которой лежит естественное течение воспалительного процесса. Выделяют экссудативную стадию, фибринозно-гнойную и стадию организации [83].

В проекте национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. наряду с классификацией Американского торакального общества, приводится

классификация эмпиемы плевры по таким признакам, как **распространенность**: отграниченная (осумкованная), субтотальная (при заполнении больше половины гемиторакса) и тотальная (при которой легочная ткань не определяется на КТ ОГК); **наличие сообщения с внешней средой** (с и без плеврокожным/ бронхоплевральным/ бронхоплевроорганным или бронхоплеврокожным свищом); **этиологический фактор развития** (парапневмоническую, посттравматическую, послеоперационную, обусловленную гнойно-деструктивными заболеваниями легких и вследствие внелегочных причин (реактивную))[25]. Например, Р. Тан и др., 2019 описывают случай развития эмпиемы плевры как осложнение околопочечного абсцесса [115].

Оценка хирургических осложнений в первой (ФК) и второй (ББ) группах производилась по классификации Clavien-Dindo, как наиболее удобной и распространенной классификации, применяемой в торакальной хирургии (см. таблицу 3).

Таблица 3 - Классификация хирургических осложнений по Clavien-Dindo

Степень	Определение
<b>I</b>	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
<b>II</b>	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
<b>III</b>	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
<b>IIIa</b>	Вмешательство без общего обезболивания.
<b>IIIb</b>	Вмешательство под общим обезболиванием.

## Продолжение таблицы 3

<b>IV</b>	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС (Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
<b>IVa</b>	Недостаточность одного органа.
<b>IVb</b>	Полиорганная недостаточность.
<b>V</b>	Смерть больного.

Наиболее распространенной шкалой оценки тяжести коморбидного фона является индекс Чарлсона, как наиболее информативный в прогностическом отношении параметр, позволяющий оценить процентную выживаемость пациентов в зависимости от тяжести коморбидного фона (Таблица 4)[58].

Таблица 4 - Индекс коморбидности Чарлсона

Баллы	Нозологии
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет

Продолжение таблицы 4

2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)
Сумма баллов	Прогнозируемая 10-летняя выживаемость в %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Для оценки степени поражения легочной ткани у больных с ковид-ассоциированной пневмонией использовали наиболее распространенную в России «эмпирическую» визуальную шкалу КТ 0–4. Согласно этой шкале выделяют 5 степеней поражения легких: КТ-0 – отсутствие изменений; КТ-1 – поражение менее 25% объема легких; КТ-2 поражение 25–50% объема легких; КТ-поражение 50–75% объема легких; КТ-поражение более 75% объема легких [45].

## 2.3 Характеристика групп наблюдения

Для решения поставленных задач и достижения цели исследования из 136 пациентов были сформированы 2 группы в соответствии со способом закрытия бронхоплеврального свища. Первая группа составила 65 человек, из них 58 человек бронхоплевральный свищ был закрыт с помощью метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей; 7 пациентам в ходе лечения дополнительно устанавливали бронхоблокатор, статистический анализ этих больных был рассмотрен отдельно. Вторая группа составила 71 пациент, у них бронхоплевральный свищ был закрыт с помощью метода бронхоблокации.

У всех пациентов оценивались такие параметры, как: пол, возраст, койко-день, этиология эмпиемы плевры, длительность заболевания, степень поражения легких (при ковид-ассоциированных эмпиемах плевры), сторона поражения, характер предшествующей операции, сопутствующие заболевания, выраженность сопутствующей патологии, распространенность эмпиемы плевры, характер свищевого отверстия, диаметр свища, степень расправления легкого, наличие осложнений по Clavien-Dindo, исход.

### 2.3.1 Характеристика по полу

Среди 136 пациентов 107 (78,67%) оказались мужского пола, 29 (21,33%) женского (обе группы). Возрастные колебания составили от 18 до 84 лет. Средний возраст пациентов обеих групп составил 53,87 лет. Таким образом, наибольшее количество из группы когортного наблюдения составили мужчины.

При анализе такого параметра как «пол» (рисунок 2, таблица 5) оказалось, что в первой группе (ФК) мужчины составили  $(42/58=)$  72,41%, женщины составили  $(16/58)$  27,59%. Во второй группе (ББ) мужчины составили  $(58/71=)$  81,69%, женщины составили  $(13/71=)$  18,31%. Таким образом в обеих группах не было статистически значимых различий по полу.

Таблица 5 – Частотная характеристика параметра пол

Частотная характеристика параметра пол			
Метод лечения	Пол	Абс. кол-во	Процент
ББ	ж	13	18,31
	м	58	81,69
ФК	ж	16	27,59
	м	42	72,41

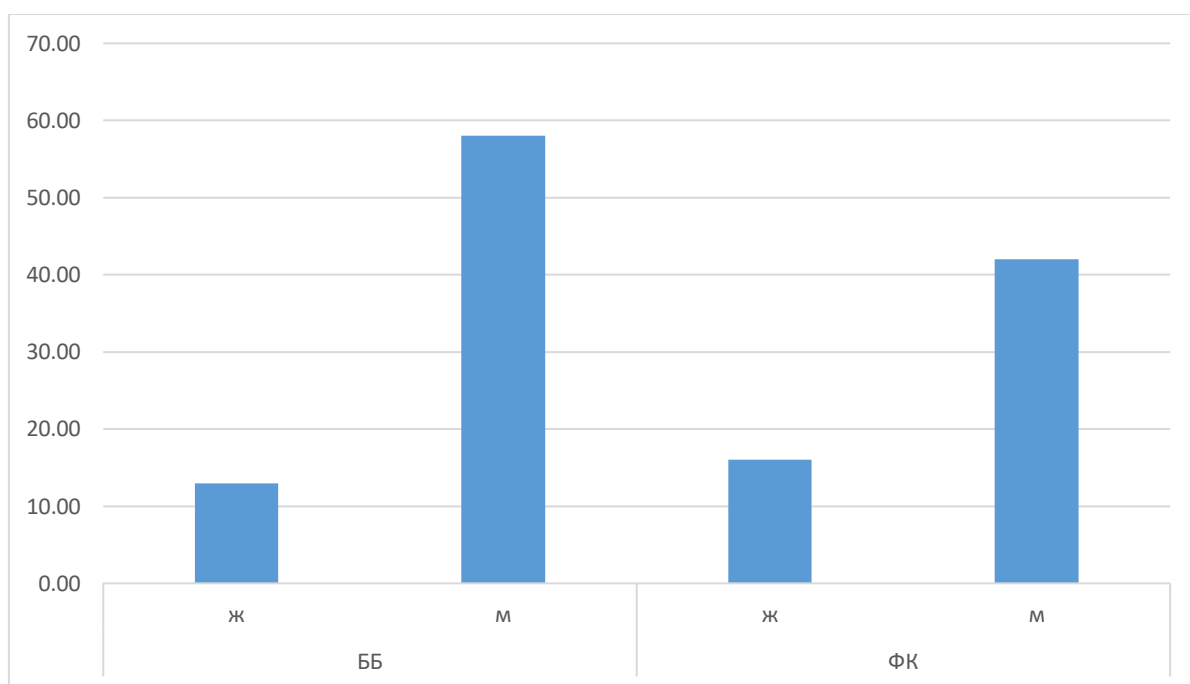


Рисунок 2 - Частотная характеристика параметра «пол»

### 2.3.2 Характеристика по наличию сопутствующих заболеваний

#### Первая группа (ФК)

По наличию сопутствующих заболеваний больные первой группы (ФК) распределились следующим образом: в подгруппе пациентов с парапневмоническим характером эмпиемы плевры 18 пациентов соматически были неотягощены. У 3 оказался сахарный диабет 2 типа, компенсированный. У 2 пациентов язвенная болезнь желудка и 12-ки. Цереброваскулярные заболевания у 1 пациента. У 2 пациентов хронический вирусный гепатит С, у 4 пациентов



хроническая сердечная недостаточность, у 1 пациента гемиплегия, у 1 пациента заболевание почек. У 2 пациентов в анамнезе были злокачественные заболевания различных локализаций, у 4 были злокачественные заболевания различных локализаций с метастазами. 2 пациента оказались ВИЧ положительными (терапию не получали). У 1 пациента в анамнезе был инфаркт миокарда.

В подгруппе ковид-ассоциированной эмпиемы плевры 14 пациентов были с соматически неотягощенным анамнезом. У 3 пациентов была хроническая обструктивная болезнь легких, у 1 пациента цереброваскулярные заболевания, у 1 хроническая сердечная недостаточность. У 4 пациентов в анамнезе были злокачественные заболевания различных локализаций.

В подгруппе послеоперационной эмпиемы плевры 3 больных оказалось с соматически неотягощенным анамнезом, у 1 пациента сахарный диабет 2 типа, у 1 пациента хроническая обструктивная болезнь легких.

Таким образом, в первой группе у подавляющего большинства пациентов не было сопутствующих заболеваний (таблица 6).

Таблица 6 - Сопутствующие заболевания в первой группе (ФК)

Вид сопутствующей патологии	Парапневмоническая эмпиема плевры	Ковид-ассоциированная эмпиема плевры	Послеоперационная эмпиема плевры
Нет сопутствующих заболеваний	18	14	3
Сахарный диабет 1 типа	0	0	0
Сахарный диабет 2 типа	3	0	1
ХОБЛ	0	3	1
Язвенная болезнь желудка и 12-ки вне обострения	2	0	0
Цереброваскулярные заболевания	1	1	0

## Продолжение таблицы 6

Хронический вирусный гепатит С	2	0	0
Хроническая сердечная недостаточность	4	1	0
Гемиплегия	1	0	0
Заболевания почек	1	0	0
Злокачественные заболевания различных локализаций без метастазов	2	4	0
Злокачественные заболевания различных локализаций с метастазами	4	0	0
ВИЧ	2	0	0
ОИМ в анамнезе	1	0	0

**Вторая группа (ББ)**

По наличию сопутствующих заболеваний больные второй группы (ББ) распределились следующим образом: в подгруппе пациентов с парапневмоническим характером эмпиемы плевры 23 пациентов соматически были не отягощены. У 1 пациента оказался сахарный диабет 1 типа, у 3 оказался сахарный диабет 2 типа, компенсированный. У 3 пациентов хроническая обструктивная болезнь легких. У 2 пациентов язвенная болезнь желудка и 12-ки. Цереброваскулярные заболевания у 2 пациентов. У 2 пациентов хронический вирусный гепатит С, у 3 пациентов хроническая сердечная недостаточность, у 1 было злокачественное заболевание желудка с метастазами в печень.

В подгруппе ковид-ассоциированных эмпиема плевры у 13 пациентов не было сопутствующих заболеваний. У 5 оказался сахарный диабет 2 типа, у 1 хроническая обструктивная болезнь легких, у 2 хронический вирусный гепатит С, у 2 хроническая сердечная недостаточность, у 4 злокачественные заболевания различных локализаций, у 1 пациента было злокачественное заболевание толстой кишки с метастазом в печень.

В подгруппе послеоперационной эмпиема плевры один больной оказался с соматически неотягощенным анамнезом. У 2 пациентов оказалась хроническая обструктивная болезнь легких. У 2 злокачественные заболевания различных локализаций.

Таким образом во второй группе (ББ) у подавляющего большинства пациентов не было сопутствующих заболеваний (таблица 7).

Таблица 7 - Сопутствующие заболевания во второй группе (ББ)

Вид сопутствующей патологии	Парапневмоническая эмпиема плевры	Ковид-ассоциированная эмпиема плевры	Послеоперационная эмпиема плевры
Нет сопутствующих заболеваний	23	13	1
Сахарный диабет 1 типа	1	0	0
Сахарный диабет 2 типа	3	5	0
ХОБЛ	3	1	2
Язвенная болезнь желудка и 12-ки вне обострения	2	0	0
Цереброваскулярные заболевания	2	1	0
Хронический вирусный гепатит С	2	2	0
Хроническая сердечная недостаточность	3	2	0
Гемиплегия	0	0	0
Заболевания почек	0	0	0
Злокачественные заболевания различных локализаций без метастазов	0	4	2

Продолжение таблицы 7

Злокачественные заболевания различных локализаций с метастазами	1	1	0
ВИЧ	0	0	0
ОИМ в анамнезе	0	0	0

Оценка тяжести коморбидного фона проводилась с использованием индекса Чарлсона, как наиболее информативного в прогностическом отношении параметра, позволяющего оценить процентную выживаемость пациентов в зависимости от выраженности сопутствующей патологии [71].

### 2.3.3 Характеристика по возрасту и индексу Чарлсона

Для сравнение первой (ФК) и второй (ББ) групп по таким параметрам, как возраст и индекс Чарлсона, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. По этим параметрам обе группы не имели статистически значимых различий (см. таблицу 8).

Таблица 8 - Сравнение первой и второй групп по возрасту и индексу Чарлсона

	ББ			ФК			p Манна-Уитни
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
Возраст	45.5	57.0	64.0	40.0	52.5	65.5	0.164
индекс Чарлсона	2.00	2.00	4.00	1.00	2.00	5.00	0.158

Для лучшей визуализации, сравнение первой (ФК) и второй (ББ) групп по такому параметру как «возраст» приведено с помощью графиков типа raincloud plot (график дождевая туча) (см. рисунок 3). Таким образом наглядно видно, что обе группы были идентичны по такому параметру, как «возраст».

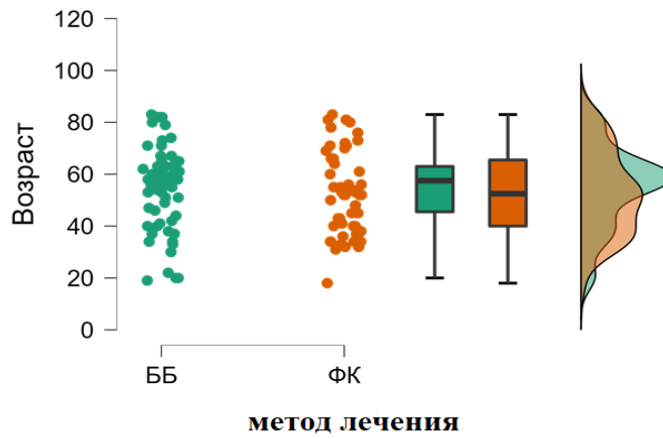


Рисунок 3 - Визуализация параметра «возраст» в первой (ФК) и второй (ББ) группах

С целью лучшей визуализации сравнение первой (ФК) и второй (ББ) групп по такому параметру, как «индекс Чарлсона» приведено с помощью графиков типа raincloud plot (график дождевая туча) (см. рисунок 4). Таким образом наглядно видно, что обе группы были идентичны по такому параметру, как «индекс Чарлсона».

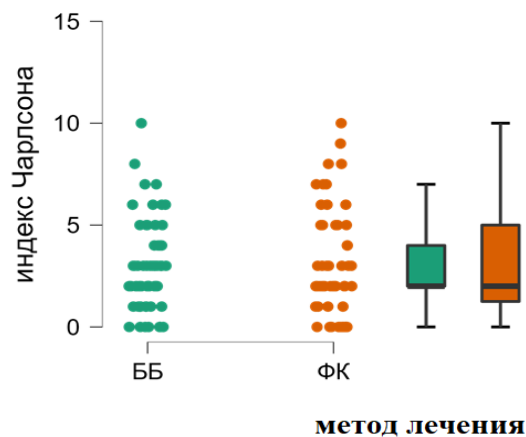


Рисунок 4 - Визуализация параметра «индекс Чарлсона» в первой (ФК) и второй (ББ) группах

### 2.3.4 Характеристика по длительности заболевания

По длительности заболевания эмпиемой плевры больные распределились следующим образом (рисунок 5, таблица 9): в первой группе (ФК) длительность заболевания больше мес. составила (1/58=) 1,72%, длительность заболевания до 1 мес. составила (57/58=) 98,28%. Во второй группе (ББ) длительность заболевания больше мес. составила (4/71=) 5,63%, длительность заболевания до 1 мес. составила (67/71=) 94,37%. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=0,47$ ,  $p=0,49$ ). Таким образом в обеих группах не было статистически значимых различий по такому параметру, как длительность заболевания.

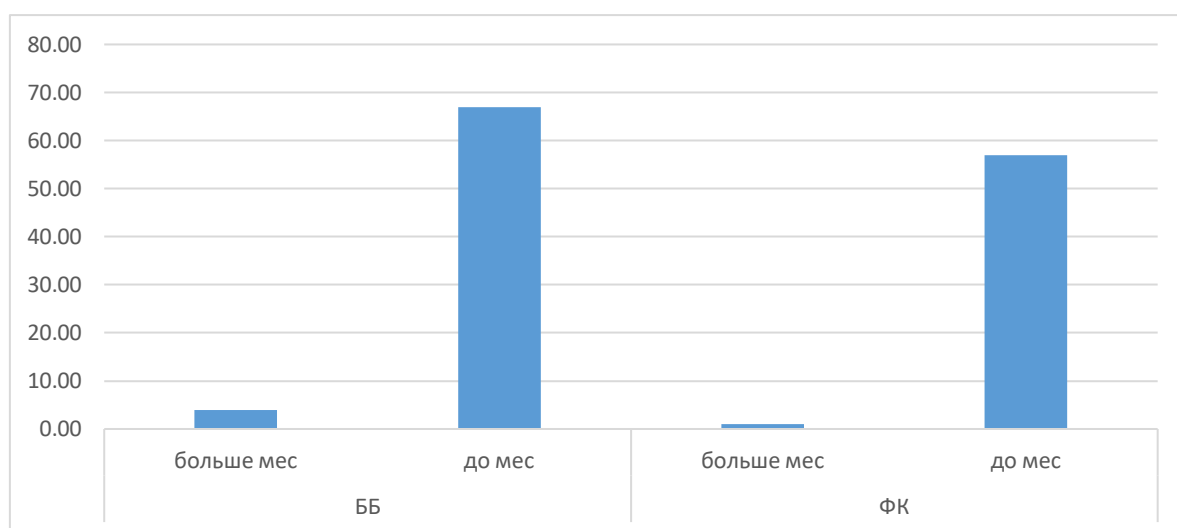


Рисунок 5 - Частотная характеристика параметра «длительность заболевания»

Таблица 9 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «длительность заболевания»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
длительность заболевания	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
больше мес.	4	1	5
до мес.	67	57	124
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			

Продолжение таблицы 9

Значение	df	P
0,47	1,00	0,49
N	129	

При анализе распределения пациентов по группам эффективности лечения и по длительности заболевания оказалось, что при длительности заболевания больше мес. эффективность составила (3/5=) 60%, при длительности заболевания до 1 мес., эффективность составила (106/120=) 88,33% (см. таблицу 10). Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=2,72$ ,  $p=0,1$ ).

Таблица 10 - Таблицы сопряженности для параметра «длительность заболевания», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра длительность заболевания, сгруппированного по эффективности			
длительность заболевания эмпиемой плевры	Эффективность		
	да	Неэф.	Итого
больше мес.	3	2	5
до мес.	106	9	115
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
$X^2$	2,72	1,00	0,10
N	120		

### 2.3.5 Характеристика по стороне поражения

По стороне поражения больные распределились следующим образом (рисунок 6, таблица 11): в первой группе (ФК) поражение правого легкого имели (36/58=) 62,07%, поражение левого легкого имели (22/58=) 37,93%. Во второй группе (ББ) поражение правого легкого имели (42/71=) 59,16%, поражение левого легкого имели (29/71=) 40,85%. Данные отличия не являются статистически значимыми

( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,88$ ). Таким образом в обеих группах не было статистически значимых различий по такому параметру, как сторона поражения.

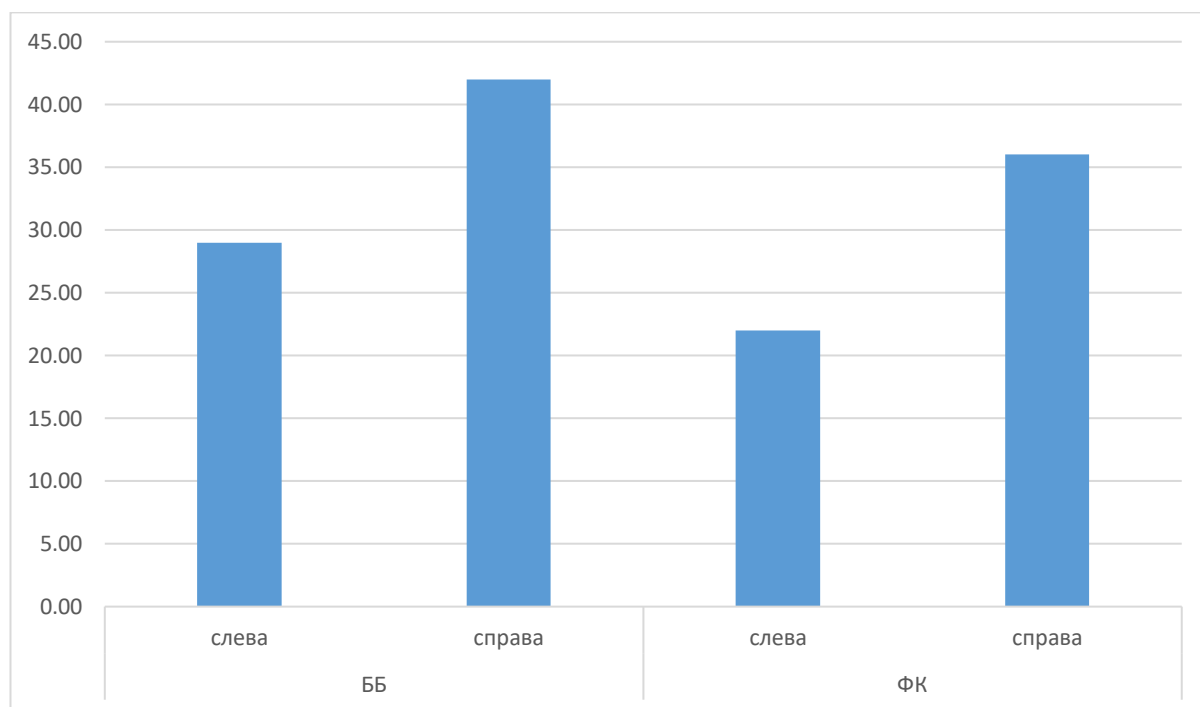


Рисунок 6 - Частотная характеристика параметра «сторона поражения»

Таблица 11 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «сторона поражения»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
Сторона поражения	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
Левое легкое	29	22	51
Правое легкое	42	36	78
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
0,02		1,00	0,88
N	129		

При анализе параметра «сторона поражения», сгруппированного по эффективности оказалось, что эффективность лечения у больных с поражением левого легкого составила ( $42/48=$ ) 87,5%, у больных с поражением правого легкого



(67/72=) 93,05% (таблица 12). Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=0,51$ ,  $p=0,48$ ).

Таблица 12 - Таблицы сопряженности для параметра «сторона поражения», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра Сторона поражения, сгруппированного по эффективности			
Сторона поражения	Эффективность		Итого
	да	неэф	
Левое легкое	42	6	48
Правое легкое	67	5	72
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
$X^2$	0,51	1,00	0,48
N	120		

### 2.3.6 Характеристика по характеру предшествующей операции

По параметру «предшествующая операция» больные обеих групп (ФК и ББ) распределились следующим образом. В первой группе (ФК) все операции были выполнены по поводу периферического рака (T1-2N0M0. IA- ПА стадии по TNM8). Из них верхняя лобэктомия в анамнезе была в (2/58=) 3,45%, нижняя лобэктомия в (2/58=) 3,45%, без операции (54/58=) 93,1%. Во второй группе (ББ) нижняя лобэктомия по поводу периферического рака (T1-2N0M0. IA- ПА стадии по TNM8) в анамнезе была в (3/71=) 4,23%, резекция легкого по поводу гамартумы в (2/71=) 2,82%, без операции в (66/71=) 92,96% Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=4,13$ ,  $p=0,25$ ). Таким образом в обеих группах не было статистически значимых различий по такому параметру, как характер предшествующей операции (см. рисунок 7, таблицу 13).

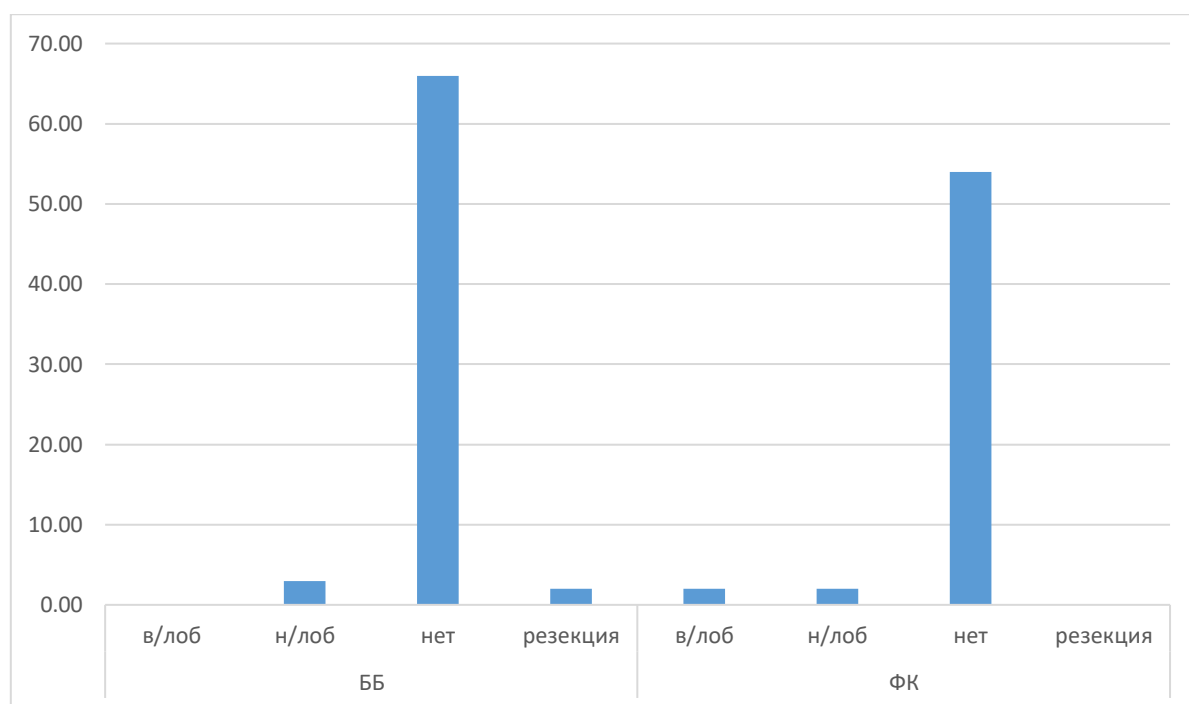


Рисунок 7 - Частотная характеристика параметра «предшествующая операция»

Таблица 13 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «предшествующая операция»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
предшествующая операция	метод лечения		
	ББ	ФК	Итого
в/лоб	0	2	2
н/лоб	3	2	5
нет	66	54	120
резекция	2	0	2
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
4,13		3,00	0,25
N	129		

## 2.4 Методы обследования пациентов

Предоперационное обследование проводилось, согласно проекту национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. [25]. Оно включало, помимо

лабораторных исследований, компьютерную томографию, бронхоскопию, электрокардиографию и ЭХО-кардиографию у больных старше 50 лет. Кроме этого, больным, поступающим в отделение, выполнялся стандартный комплекс предоперационного обследования, включающий определение группы крови и резус фактора, Келл-антигены, общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. Оценка тяжести коморбидного фона пациентов проводилась с использованием индекса Чарлсона. Оценка степени распространенность ЭП производилась по данным КТ ОГК

#### **2.4.1 Мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ)**

Наиболее информативным методом исследования распространенности эмпиемы плевры, степени расправления легкого, наличия свободной жидкости является МСКТ. Исследование выполнялось на аппарате Siemens SOMATOM Perspective всем больным при поступлении в отделение. Для оценки степени расправления легкого применялась рентгенография и рентгеноскопия, контрольное МСКТ исследование выполнялось по показаниям при нечеткой визуализации степени расправления легкого при рентгеноскопии и рентгенографии.

#### **2.4.2 Бронхоскопия**

Наиболее информативным методом исследования, позволяющим осмотреть бронхиальное дерево изнутри, оценить наличие и вязкость мокроты, сдавление бронхиального дерева извне, а также проходимость бронхиального дерева является бронхоскопия. Бронхоскопия выполнялась на эндоскопической стойке Olympus.

### **2.4.3 Ультразвуковое исследование плевральных полостей**

Для количественной оценки наличия свободной жидкости в плевральной полости использовался аппарат SonoAce R7 (Samsung).

### **2.4.4 Электрокардиография**

Исследование выполнялось на электрокардиографе CARDIOVIT MS-2007 (6/12-канальный) со встроенным термопринтером (Schiller, Швейцария).

### **2.4.5 ЭХО-кардиография**

Исследование выполнялось на ЭХО-кардиографе GE Healthcare Logiq E. Оценивались показатели систолической и диастолической функции сердца, в том числе фракция выброса левого желудочка, ударный индекс, конечный диастолический объем и другие.

## **2.5 Описание общепринятого хирургического пособия**

Лечение бронхоплевральных свищей во второй группе (ББ) проводили с использованием бронхоблокации в рамках проекта национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. Пациенту также выполнялась торакоскопия, после тщательной санации плевральной полости растворами антисептика и ее механического очищения, под контролем зрения выявляли расположение свищевого отверстия. Проводили оценку степени расправления легочной ткани. Сопоставляя данные топографо-анатомического расположения свища, выполнялась процедура бронхоблокации по общепринятой методике. Бронхоблокатор (ББ) представлял собой полый цилиндр, сделанный из индифферентной резиновой смеси (регистрационное удостоверение № ФС 01032006/5025-06 от 21 декабря 2006 г.). Размер бронхоблокатора подбирался

индивидуально, исходя из того, чтобы бронхоблокатор оказался чуть больше (приблизительно в 1,2-1,5 раза), чем диаметр блокируемого бронха.

Оценка эффективности лечения проводилась в раннем послеоперационном периоде по достижению стойкого герметизма по плевральному дренажу и полному расправлению легкого или исходу эмпиемы в щелевидную полость по результатам КТ ОГК.

## **2.6 Способ получения фибринового клея и его состав**

Лечение бронхоплевральных свищей в первой группе (ФК) проводилась с использованием фибринового клея.

Фибриновый клей изготавливался с помощью системы Vivostat представляющей собой автоматизированное устройство для периоперационного приготовления аутологичного фибринового герметика. 120 мл крови пациента, полученные из ранее установленного центрального венозного катетера, помещали в стерильный контейнер, содержащий цитрат. Который затем помещали в процессорный блок, где в течение 25 минут происходило приготовление раствора аутологичного фибрина методом криоцентрифугирования. Из указанного количества крови получали около 4-6 мл фибринового клея. Технические аспекты использования фибринового клея описаны ниже (в 4 главе).

Биологический состав стимулятора репарации тканей (фибринового клея) приведен в таблице 16 и 17. Биологические свойства фибринового клея были многократно изучены при целом ряде заболеваний в различных областях хирургии.

Биологический стимулятор репарации тканей (фибриновый клей) за счет содержащихся в составе активных соединений, способных воздействовать на активацию клеток, все этапы иммунобиологических реакций и оказывать прямое воздействие на функциональную активность клеток, является по своей сути мощным стимулятором репарации, а также проводником к зоне деструкции иммунорегуляторных агентов [49, 51].

Таблица 14 - Биологически активные соединения, содержащиеся в фибриновом клее в сравнении с плазмой крови [50]

<b>Биологически активные соединения, содержащиеся в криопреципитате (фибриновый клей)</b>			
<b>Соединение</b>	<b>ФК</b>	<b>Плазма</b>	<b>P</b>
С-3 компонент комплемента (г/л)	4,6	1,5	<0,01
С-4 компонент комплемента (г/л)	1,0	0,3	<0,05
Циркулирующие иммунные комплексы (ед. оптической плотности)	0,39	0,09	<0,01
С-реактивный белок (г/л)	0,09	0,2	<0,05
Спонтанный интерферон (МЕ/мл)	8	0,2	<0,01
$\beta$ 2-микроглобулин (нг/мл)	2013,6	1283,4	<0,01
$\alpha$ 2-макроглобулин (г/л)	5,9	2,2	<0,01
Фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), провоспалительный цитокин (пг/мл)	13,9	4,3	<0,05
IL-1 $\beta$ , провоспалительный цитокин (пг/мл)	4,1	2,4	<0,05
IL-2, иммунорегуляторный цитокин (МЕ/мл)	1279,6	397,1	<0,01
IL-4, противовоспалительный цитокин (пг/мл)	66,9	18,9	<0,05
IL-6, провоспалительный цитокин (пг/мл)	10,1	5,6	<0,05
IL-8, противовоспалительный цитокин (пг/мл)	69,3	40,6	<0,01
$\alpha$ 1-ингибитор протеаз (г/л)	3,4 0,6	1,2 0,4	<0,05
Трансферин (г/л)	8,7 1,3	2,9 0,6	<0,01

Таблица 15 - Биологически активные соединения, содержащиеся в криопреципитате (фибриновом клее)[49]

<b>Компонент</b>	<b>Содержание в криопреципитате</b>
Коагулирующие белки	127,2 г/л
В т. ч. фибриноген	68,8 г/л
Фибронектин плазмы	16,5 г/л
Фибринстабилизирующий фактор XIII	34,2 ЕД/мл

Еще раз хотим подчеркнуть, что первыми на свойство фибринового клея оказывать влияние на регенерацию тканей обратили А. Ф. Черноусов и др., использовавшие фибриновый клей в лечении больных с различными типами несформированных кишечных свищей [26].

В последующем, идеи А. Ф. Черноусова получили развитие в различных областях хирургии, а эффективность использования фибриновый клей в качестве стимулятора репарации тканей была многократно подтверждена.

Например, В. Н. Павлов и др. при герметизации пиелоуретероанастомозов в эксперименте на собаках опытным путем установили, что при использовании фибринового значительно возрастает количество моноцитов и макрофагов в зоне операции, репаративные процессы протекают более интенсивно, созревание и формирование грануляционной ткани и коллагеновых волокон происходит значительно раньше, нейтрофильная реакция слабо выражена. Происходит формирование надежного рубца, при этом не происходит деформации просвета анастомоза [42].

Схожие экспериментальные данные приводит и Д. Ю. Пушкарь, применявший фибриновый клей при оперативном лечении структур уретры. В частности, авторы отмечают значительно более раннее появление неоангиогенеза в подслизистом слое (уже на 14 сутки, тогда как в группе сравнения на 21 сутки), воспалительный инфильтрат преимущественно лимфоцитарного характера (в группе сравнения преобладали нейтрофилы и эузинофилы). На 28 сутки значительно менее выраженные фиброзные изменения в сравнении с группой сравнения, зона анастомоза была представлена оформленной соединительной

тканью с большим количеством новообразованных сосудов капиллярного типа в подслизистом слое. Авторы делают вывод о существенном преимуществе использования фибринового клея и уменьшении вероятности осложнений в раннем послеоперационном периоде за счет стимуляции неоангиогенеза и уменьшении фиброобразования в зоне операции [9].

С. А. Фролов и др. приводят собственные данные 78,6% эффективность использования фибринового клея при лечении прямокишечных свищей, при этом срок наблюдения составлял 26-49 месяцев, а также данные рандомизированного исследования Lindsey и др. в котором авторы высоко оценивают преимущества использования фибринового клея в лечении высоких трансфинктерных прямокишечных свищей [6].

В исследовании Т. В. Хоробрых и др. наглядно показано, что применение фибринового клея вызывает кратковременное увеличение всех звеньев провоспалительной активности, с последующим увеличением противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и одновременной активацией процессов пролиферации, что в конечном итоге способствовало очищению тканей от продуктов распада и микробных тел. Таким образом у больных со сниженным иммунитетом на фоне выраженного гнойного процесса с угнетением собственной способности к регенерации и пролиферации тканей фибриновый клей выполнял роль иммуномодулятора. Авторы пришли к выводу, что формирование грануляционного вала в зоне свища и конечном итоге его закрытие обусловлены воздействием фибринового клея на иммунную систему за счет мобилизации собственного репаративного потенциала. Закрытие свищей происходило в среднем через 2 недели после операции за счет активного роста молодой грануляционной ткани [43].

По мнению В. Н. Эктова и др. применение фибринового клея в лечении прямокишечных свищей позволяет значительно сократить сроки реабилитации пациентов [53].



О ранней реабилитации пациентов при использовании фибринового клея в лечении прямокишечных свищей говорит и О. В. Казарезов и др. [12].

О роли фибринового клея в качестве иммуномодулятора и стимулятора репарации тканей говорит Э. А. Галлямов и др., использовавшие его при лечении несостоятельности культи бронха после нижней лобэктомии [41].

Е. Р. Набиева и др., использовавшие фибриновый клей при герниопластиках, сообщают о снижении частоты послеоперационных осложнений в 2,1 раза по сравнению с использованием синтетический шовных материалов [24].

## 2.7 Методы Статистической обработки данных

Сбор и последующий анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения MS Excel 2016, JASP v. 0.16.3.

Данные количественных переменных представлялись в виде таблиц, в которых были указаны Медиана и интерквартильный размах (ИКР).

Данные категориальных переменных представлялись в виде частотных таблиц, содержащих абсолютное число пациентов в категории и процент от общего, для анализа использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность при необходимости, также приводилось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value).

Для анализа количественных переменных в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, приводилось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value). Статистически значимыми считались результаты при  $p \leq 0,05$ .

Визуализация количественных переменных проводилась с помощью графиков типа raincloud plot (график дождевая туча).

Визуализация категориальных переменных была реализована с помощью столбчатых.

### ГЛАВА 3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ С БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫМ СВИЩОМ

#### 3.1 Характеристика групп в зависимости от тяжести поражения легочной ткани коронавирусом при ковид-ассоциированной эмпиеме плевры

Больные ковид-ассоциированной эмпиемой плевры по степени поражения легочной ткани вирусом распределились следующим образом: в первой группе (ФК) поражение легких в объёме КТ 2 имели (10/58=) 17,24%, поражение легких в объёме КТ 3 имели (8/58=) 13,79%, поражение легких в объёме КТ 4 имели (2/58=) 3,45%, другая этиология у (38/58=) 65,52%. Во второй группе (ББ) поражение легких в объёме КТ 2 имели (16/71=) 22,54%, поражение легких в объёме КТ 3 имели (10/71=) 14,09%, поражение легких в объёме КТ 4 имели (1/71=) 1,41%, другая этиология у (44/71=) 61,97% (см. рисунок 8, таблица 16). Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=4,95$ ,  $p=0,18$ ). Таким образом, отсутствует четкая зависимость эффективности лечения ковид-ассоциированной эмпиемы плевры от степени поражения легочной ткани.

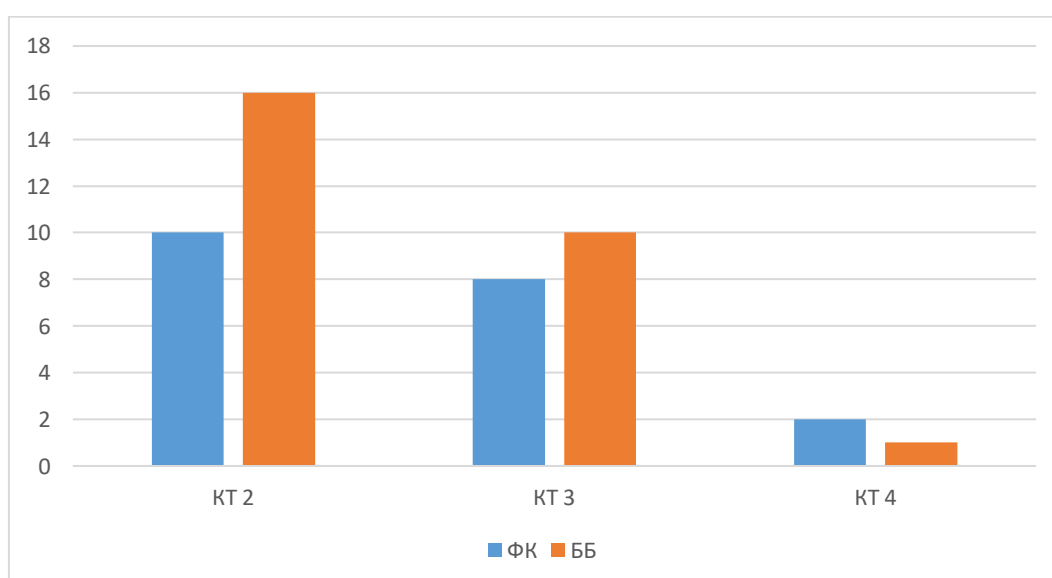


Рисунок 8 - Частотная характеристика параметра «степень поражения легочной ткани при COVID-19»

Таблица 16 - Таблицы сопряженности для параметра «степень легочной ткани при COVID-19», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра степень поражения легочной ткани при COVID-19, сгруппированного по эффективности			
степень поражения ковидом	Эффективность		Итого
	да	неэф	
КТ 2	25	1	26
КТ 3	14	4	18
КТ4	3	0	3
Другая этиология	67	6	73
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
X <sup>2</sup>	4,95	3,00	0,18
N	120		

### 3.2 Характеристика групп в зависимости от этиологии эмпиемы плевры

По этиологическому признаку развития эмпиемы плевры больные обеих групп распределились следующим образом: в первой группе (ФК) ковид-ассоциированная эмпиема плевры составила (20/58=) 34,48%, парапневмоническая составила (34/58) 58,62%, послеоперационная (4/58=) 6,9%. Во второй группе (ББ) ковид-ассоциированная эмпиема плевры составила (27/71=) 38,03%, парапневмоническая составила (39/71) 54,93%, послеоперационная (5/71=) 7,04% (рисунок 9, таблица 17). Данные отличия не являются статистически значимыми (p=0,91).

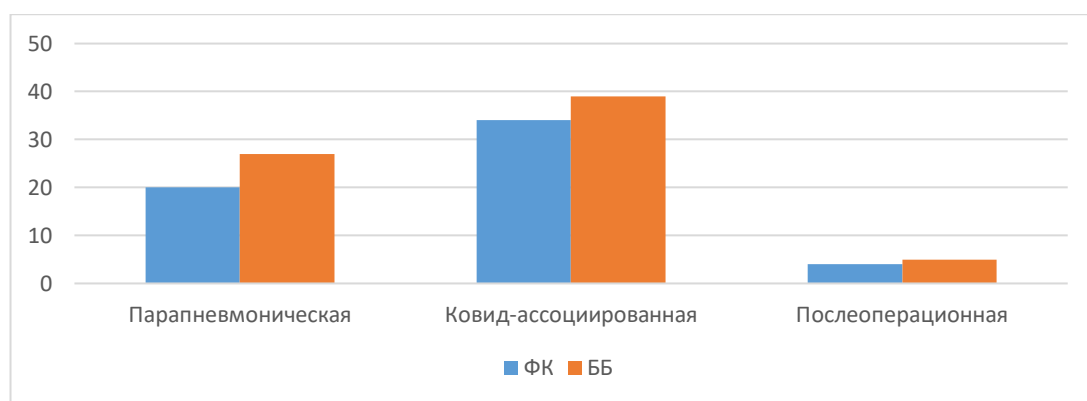


Рисунок 9 - Частотная характеристика параметра «этиология»

Таблица 17 – Частотная характеристика параметра этиология эмпиемы плевры

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
Этиология эмпиемы плевры	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
Ковид-ассоциированная	27	20	47
Парапневмоническая	39	34	73
Послеоперационная	5	4	9
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
0,19		2,00	0,91
N	129		

### 3.2.1 Клинические примеры использования метода бронхоблокации

Иллюстрацией к тактике лечения бронхоплевральных свищей во второй группе (ББ) служат следующие наблюдения:

**Клинический пример 1.** Больной С, 42 лет переведен бригадой скорой помощи в торакальное отделение ГКБ им. И. В. Давыдовского с направительным диагнозом субтотальная левосторонняя эмпиема плевры с бронхоплевральным свищом. Ковид-ассоциированная пневмония н/доли левого легкого. КТ-3. Больной находился на лечении в другом лечебном учреждении с диагнозом ковид-ассоциированная пневмония. КТ-3. Течение основного заболевания осложнилось

развитием левосторонней эмпиемы плевры. Сопутствующие заболевания - хронический вирусный гепатит С. По индексу Чарлсона-2 балла. Больному был установлен дренаж в 7 м/р по средне-подмышечной линии, эвакуировано около 700 мл гнойного содержимого. Отмечался постоянный сброс воздуха при кашле (см. рисунок 10). Больному был установлен бронхоблокатор в Б6 слева. На фоне проведения курса антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра (цефтриаксон 1,0x3) и ежедневных санаций в течение 4 дней сброс воздуха прекратился на 2 сутки после бронхоблокации. На фоне проводимых мероприятий удалось добиться расправления легкого с формированием полости эмпиемы в щелевидную (см. рисунок 11). Больной был выписан на 10 сутки после удаления бронхоблокатора.

Данный клинический пример показывает эффективность применения бронхоблокации в лечении больного с субтотальной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом, истощенного с точки зрения репаративных процессов на фоне ковид-ассоциированной пневмонии и субтотальной эмпиемы плевры.

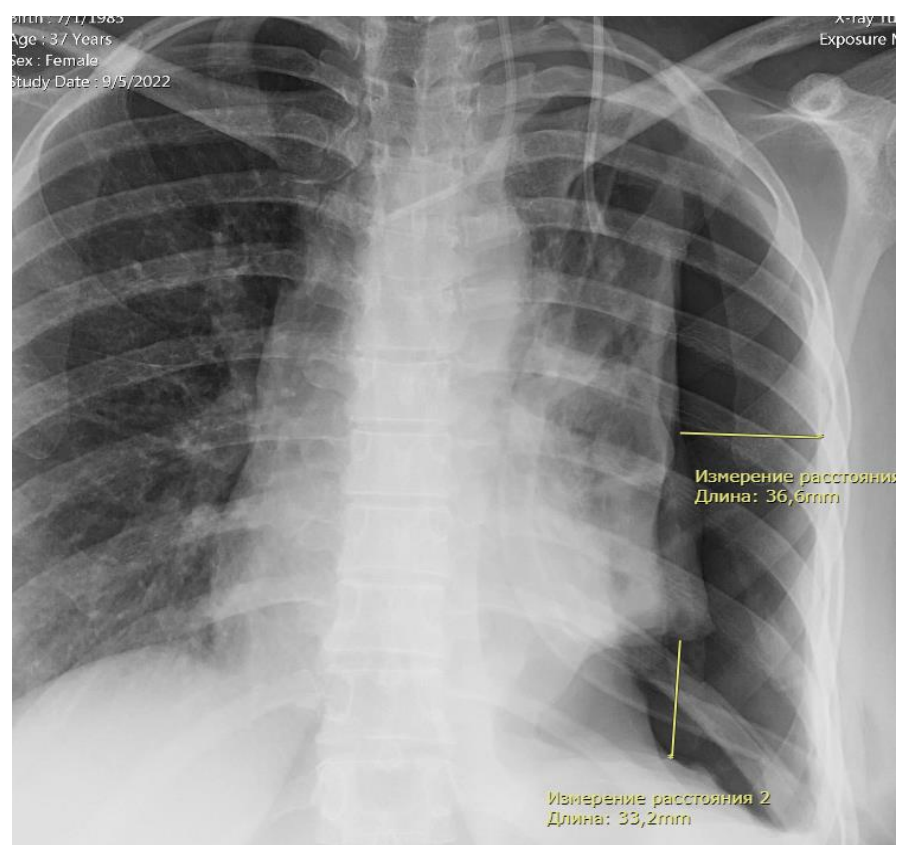


Рисунок 10 - Рентгенография больного С. при поступлении

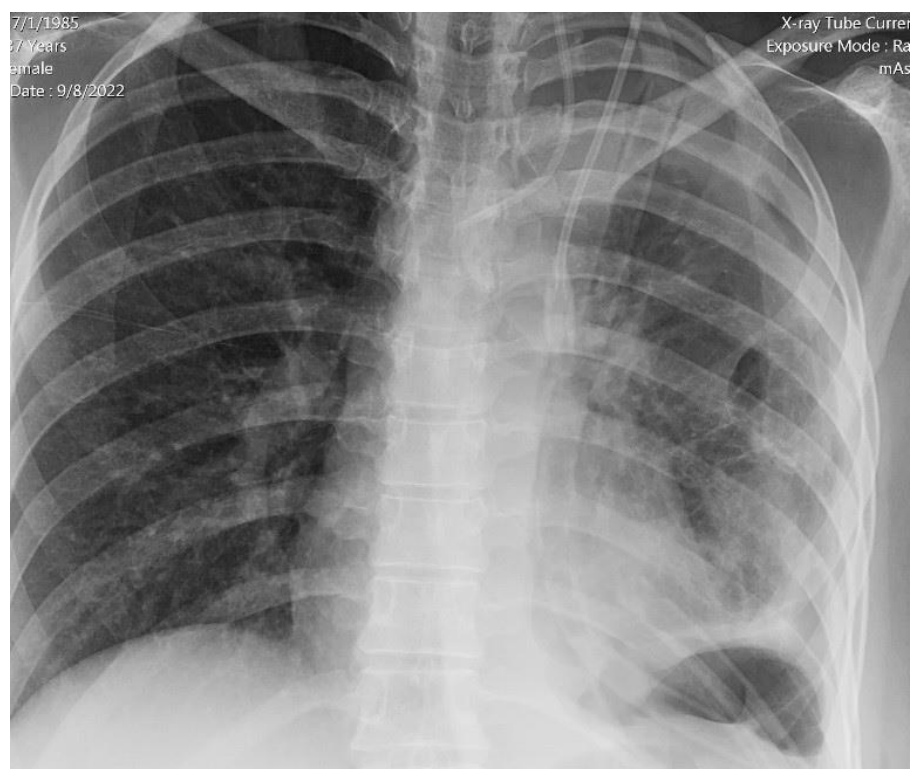


Рисунок 11 - Рентгенография больного С. после бронхоблокации

**Клинический пример 2.** Больной Р, 60 лет переведен бригадой скорой помощи в торакальное отделение ГКБ им. И. В. Давыдовского с направительным диагнозом субтотальная правосторонняя эмпиема плевры с бронхоплевральным свищом. Больной находился на лечении в другом лечебном учреждении с диагнозом внебольничная пневмония правого легкого. Течение основного заболевания осложнилось развитием правосторонней парапневмонической эмпиемы плевры (см. рисунок 12). Сопутствующие заболевания- ХОБЛ вне обострения. По индексу Чарлсона-3 балла. Больному был установлен дренаж в 7 м/р по средне-подмышечной линии, эвакуировано около 1000 мл гнойного содержимого. Отмечался постоянный сброс воздуха при кашле. Больному был установлен бронхоблокатор в Б10 справа (см. рисунок 13). На фоне проведения курса антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра (цефтриаксон 1,0x3) и ежедневных санаций в течение 4 дней сброс воздуха прекратился на 3 сутки после бронхоблокации. На фоне проводимых мероприятий удалось добиться расправления легкого с формированием полости эмпиемы в щелевидную (см. рисунок 14). Больной был выписан на 11 сутки после удаления бронхоблокатора. Данный клинический пример показывает эффективность применения бронхоблокации в лечении больного с субтотальной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом, истощенного с точки зрения репаративных процессов на фоне ковид-ассоциированной пневмонии и субтотальной эмпиемы плевры.

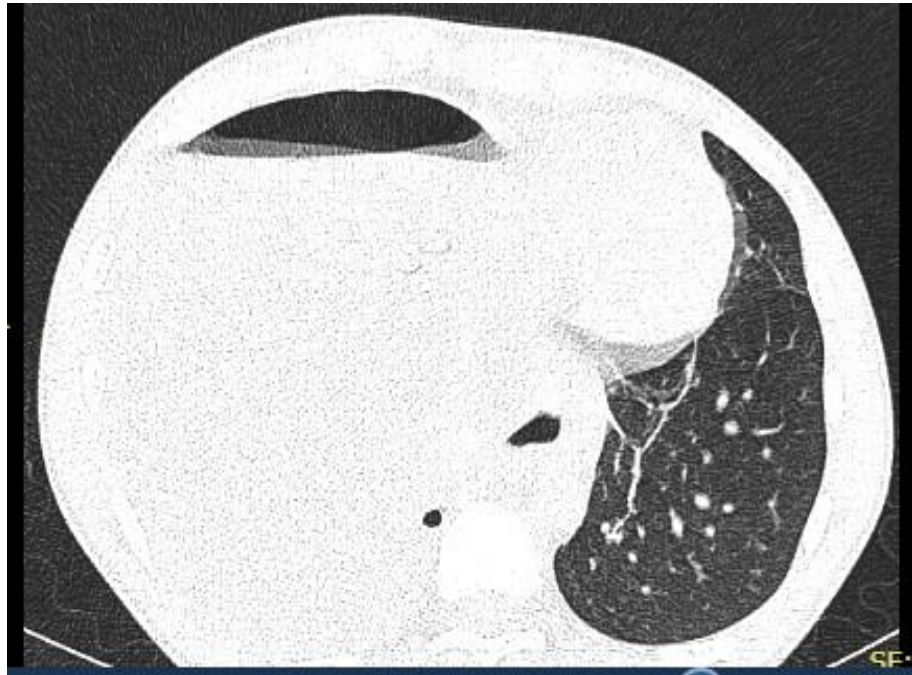


Рисунок 12 - МСКТ больного Р. при поступлении



Рисунок 13 - Вид бронхоблокатора в просвете заблокированного сегментарного бронха



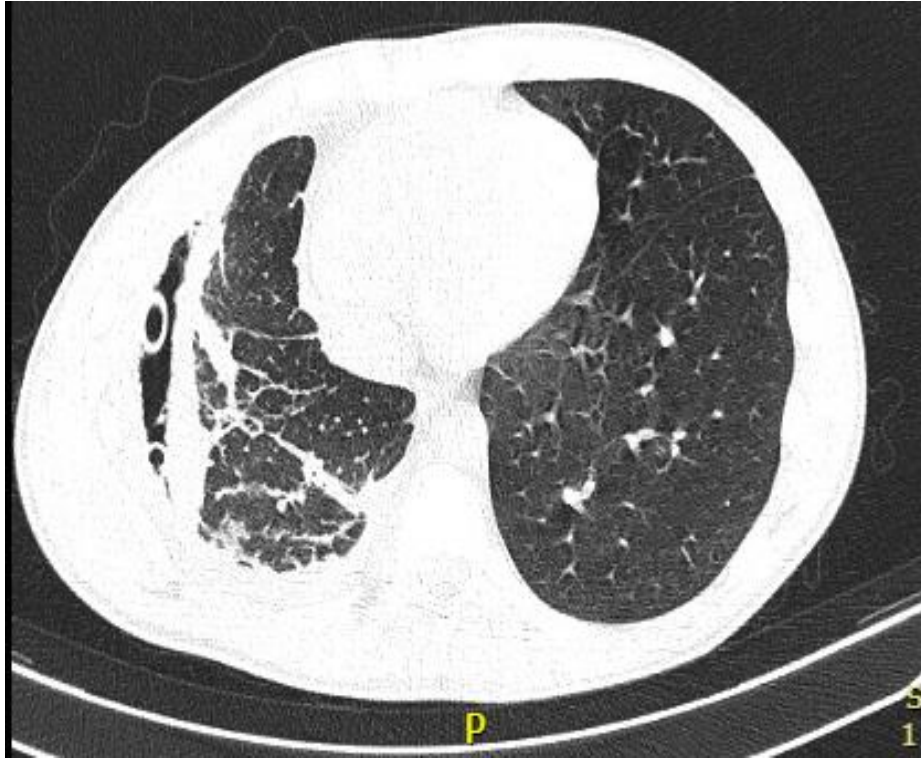


Рисунок 14 - МСКТ больного Р. перед выпиской

### 3.3 Характеристика групп в зависимости от степени распространенности эмпиемы плевры

По степени распространенности эмпиемы больные распределились следующим образом (см. рисунок 15, таблица 18). В первой группе (ФК) ограниченная эмпиема плевры составила (38/58=) 65,52%, субтотальная эмпиема плевры (14/58=) 24,14%, тотальная эмпиема плевры (6/58=) 10,35%. Во второй группе (ББ) ограниченная эмпиема плевры составила (44/71=) 61,97%, субтотальная эмпиема плевры (19/71=) 26,76%, тотальная эмпиема плевры (8/71=) 11,27%. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=0,17$ ,  $p=0,92$ ). Таким образом обе группы не отличались по такому параметру, как распространенность эмпиемы плевры.

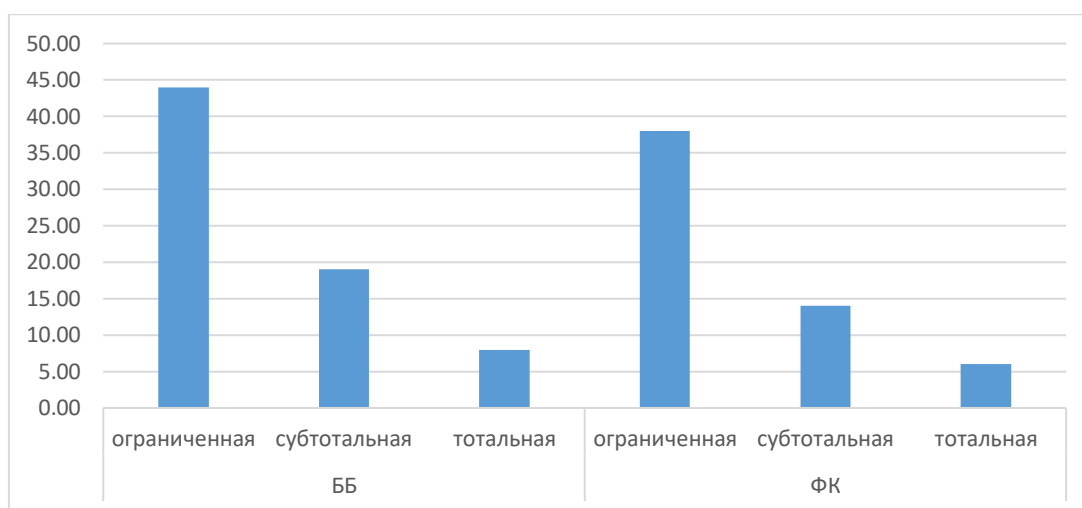


Рисунок 15 - Частотная характеристика параметра «распространенность эмпиемы»

Таблица 18 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «распространенность эмпиемы плевры»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
Распространенность эмпиемы плевры	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
ограниченная	44	38	82
субтотальная	19	14	33
тотальная	8	6	14
Итого	71	58	129

Продолжение таблицы 18

Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
0,17		2,00	0,92
N	129		

### 3.4 Характеристика групп в зависимости от количества бронхиальных свищей (характера свища)

По количеству бронхиальных свищей больные распределились следующим образом (рисунок 16, таблица 19). В первой группе (ФК) одиночный характер свища составил  $(52/58=) 89,66\%$ , множественный  $(6/58=) 10,35\%$ . Во второй группе (ББ) одиночный характер свища составил  $(63/71=) 88,73\%$ , множественный  $(8/71=)$

11,27%. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=2.049e-30$ ,  $p=1$ ). Таким образом обе группы наблюдения не отличались по такому параметру, как характер свища (количество бронхоплевральных свищей).

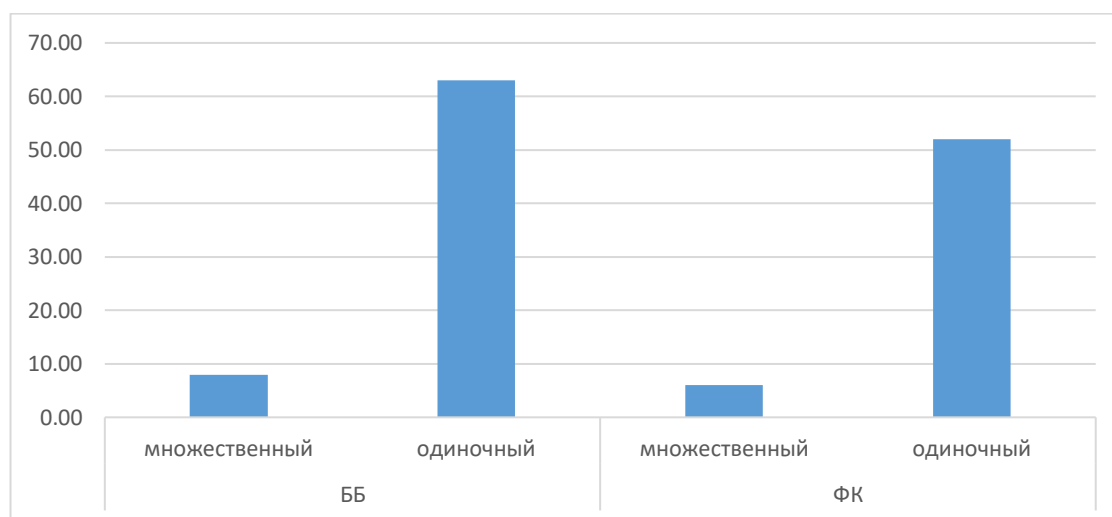


Рисунок 16 - Частотная характеристика параметра «характер свища»

Таблица 19 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «характер свища»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
характер свища	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
множественный	8	6	14
одиночный	63	52	115
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
2.049e-30		1,00	1,00
N	129		

### 3.5 Характеристика групп в зависимости от диаметра свища

Обе группы наблюдения по такому параметру, как диаметр свища распределились следующим образом (рисунок 17, таблица 20). В первой группе (ФК)

диаметр свища до 2 мм составил (47/58=) 81,03%, от 2 до 4 мм (10/58=) 17,24%, больше 4 мм (1/58=) 1,72%. Во второй группе (ФК) диаметр свища до 2 мм составил (55/71=) 77,47%, от 2 до 4 мм (10/71=) 14,09%, больше 4 мм (6/71=) 8,45%. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $\chi^2=2,92$ ,  $p=0,23$ ). Таким образом обе группы наблюдения не отличались по такому параметру, как диаметр свища.

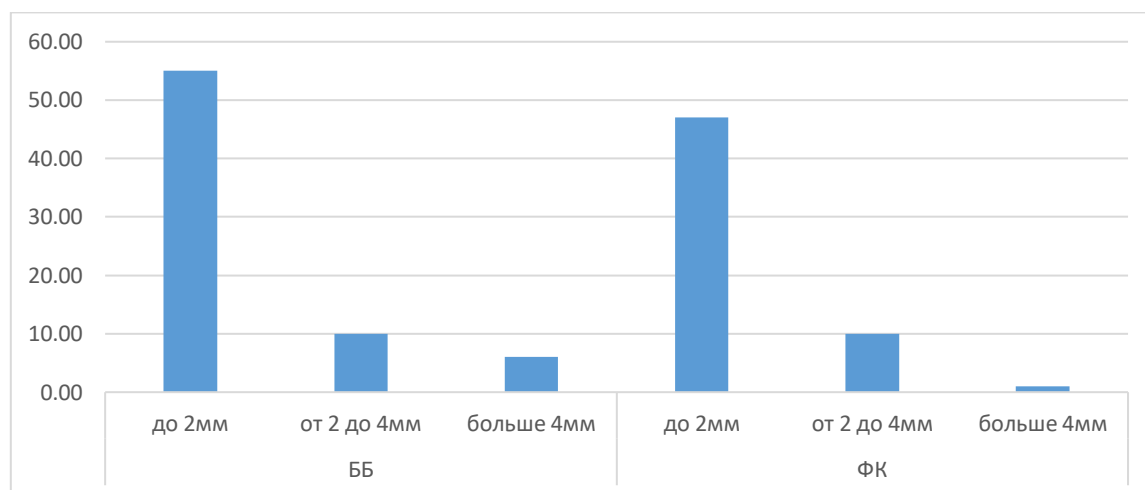


Рисунок 17 - Частотная характеристика параметра «диаметр свища»

Таблица 20 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «диаметр свища»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
диаметр свища	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
больше4мм	6	1	7
до 2мм	55	47	102
от2до4мм	10	10	20
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
2,92		2,00	0,23
N	129		

### **3.6 Особенности хирургического пособия с использованием фибринового клея**

Первой группе пациентов выполняли торакоскопию, после тщательной санации плевральной полости растворами антисептика и ее механического очищения, под контролем зрения выявляли свищевое отверстие. Проводили оценку степени расправления легочной ткани, расположения свищевое отверстия. Под контролем зрения трансторакально вводили длинную иглу и производили инъекцию фибринового клея по краям от свищевое отверстия (3-5мл). Плевральную полость дренировали одним дренажом по Бюлау. Части больным (7 человек), у которых сохранялся сброс воздуха по дренажу в течении 5 дней после введения фибринового клея, дополнительно устанавливали бронхоблокатор. Необходимо подчеркнуть, что для лечения основной группы больных применялся комплексный подход к лечению, основанный на концепции биологической стимуляции репарации тканей за счет применения фибринового клея, полученного методом криопреципитации.

Интраоперационных осложнений в основной группе не было. Время операции составило от 37 до 65мин, среднее время 50 минут.

#### **3.6.1 Клинические примеры использования метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей**

Иллюстрацией к тактике лечения бронхоплевральных свищей в первой группе (ФК) служат следующие наблюдения:

**Клинический пример 1.** Больной Ш, 40 лет переведен по СМП в торакальное отделение ГКБ им. И. В. Давыдовского с направительным диагнозом субтотальная правосторонняя эмпиема плевры с бронхоплевральным свищом. Ковид-ассоциированная пневмония н/доли правого легкого. Поражение легких в объеме КТ-2. Больной находился на лечении в другом лечебном учреждении с диагнозом ковид-ассоциированная пневмония. КТ-2. Течение основного заболевания

осложнилось развитием правосторонней эмпиемы плевры (см. рисунок 18). Сопутствующих заболеваний нет. По индексу Чарлсона-0 баллов. Больному был установлен дренаж в 7 м/р по средне-подмышечной линии, эвакуировано около 600 мл гнойного содержимого. Отмечался постоянный сброс воздуха при кашле. После проведения курса антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра (цефтриаксон 1,0x3) ежедневных санаций в течение 4 дней, обследования в объеме: определения группы крови и резус фактора, Келл, общего, биохимического анализов крови, МСКТ ОГК, ЭКГ, осмотра терапевта, принято решение о проведении оперативного лечения в объеме видеоторакоскопической санации полости эмпиемы, визуализации свищевого отверстия и инъекционном введении фибринового клея в область устья свищевого отверстия. Противопоказаний к операции выявлено не было.



Рисунок 18 - МСКТ больного Ш. при поступлении

На 5 день после поступления в стационар выполнена VATS санация полости эмпиемы справа, инъекция фибринового клея в область устья свищевого хода.

В 5 м/р по передне-подмышечной линии произведен разрез кожи, длиной 2 см, послойно вскрыта плевральная полость. Для снижения риска микробного

обсеменения раны в нее установлен силиконовый «Wound protector». Введена оптика, после визуального осмотра дополнительно через дренажное отверстие в 7 м/р по средне-подмышечной линии установлен троакар 10мм. Оптика установлена в 10мм троакар, манипуляции производились из 5 м/р

После интраоперационной многократной санации плевральная полость до «чистых вод» раствором антисептика (хлоргексидин), удалены фибриновые напластования на париетальной и висцеральной плевре, произведена визуализация свищевого отверстия. Свищевое отверстие располагалось в С6 правого легкого, диаметр свищевого отверстия составлял от 2 до 4 мм, отверстие было единичным. Тонкой иглой через 5 м/р вокруг свищевого отверстия произведены 4 инъекции фибринового клея (сверху, снизу, слева и справа по 1 мл в каждую сторону) (см. рисунок 19). Кровотечения при этом не наблюдалось. Плевральная полость дренировалась одним дренажом по задней поверхности легкого. В послеоперационном периоде проводилось пассивное дренирование плевральной полости. Сброс воздуха прекратился на 5 сутки послеоперационного периода. На 6 сутки дренаж удален. При контрольной р-скопии легкое расправлено. Больной выписан на 7 сутки после операции (см. рисунок 20).

Данный клинический пример показывает использование фибринового клея как стимулятора репарации местных тканей в лечении больного с субтотальной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом, при этом он оказался эффективным даже при нарушении репаративных процессов, обусловленных ковид-ассоциированной пневмонией и истощении больного на фоне эмпиемы плевры.



Рисунок 19 - Инъекция фибринового клея в область устья свища

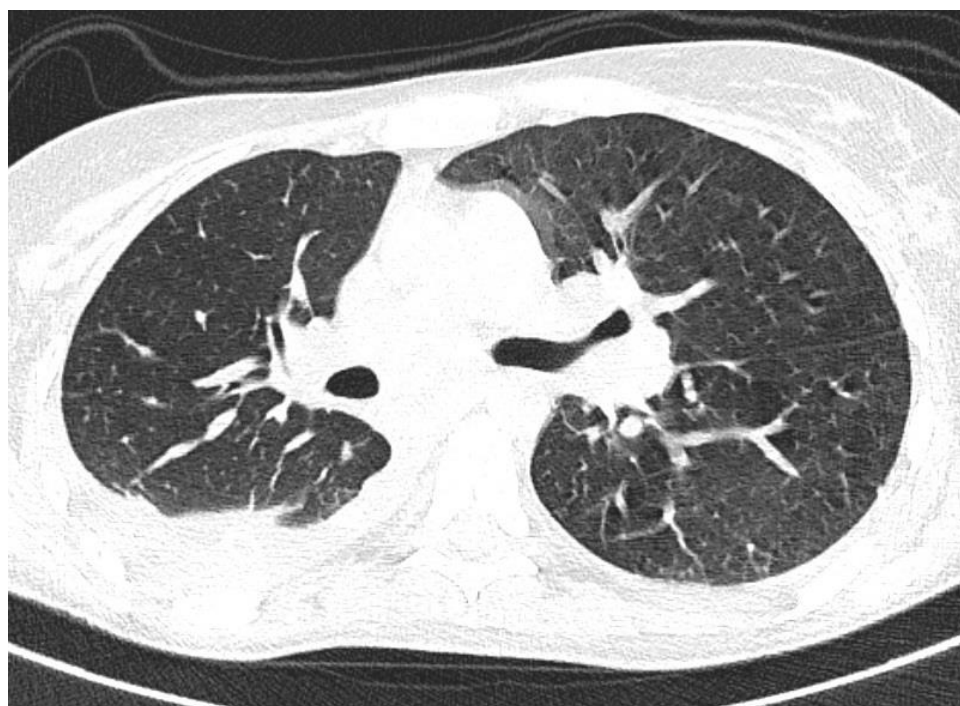


Рисунок 20 - МСКТ больного Ш. перед выпиской

**Клинический пример 2.** Больной Р, 53 лет переведен бригадой скорой помощи в торакальное отделение ГKB им. И. В. Давыдовского с направительным диагнозом тотальная правосторонняя эмпиема плевры с бронхоплевральным свищом. Ковид-ассоциированная пневмония н/доли правого легкого. КТ-3. Больной находился на



лечении в другом лечебном учреждении с диагнозом ковид-ассоциированная пневмония. КТ-3. Течение основного заболевания осложнилось развитием правосторонней эмпиемы плевры (см. рисунок 21). В анамнезе комплексное лечение по поводу рака желудка. По индексу Чарлсона-4 балла. Больному был установлен дренаж в 7 м/р по средне-подмышечной линии, эвакуировано около 900 мл гнойного содержимого. Отмечался постоянный сброс воздуха при кашле. После проведения курса антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра (цефтриаксон 1,0х3) ежедневных санаций в течение 4 дней, обследования в объеме определения группы крови и резус фактора, Келл, общего, биохимического анализов крови, МСКТ ОГК, ЭКГ, осмотра терапевта, принято решение о проведении оперативного лечения в объеме видеоторакоскопической санации полости эмпиемы, визуализации свищевого отверстия и введения фибринового клея в область устья свищевого отверстия. Противопоказаний к операции выявлено не было.

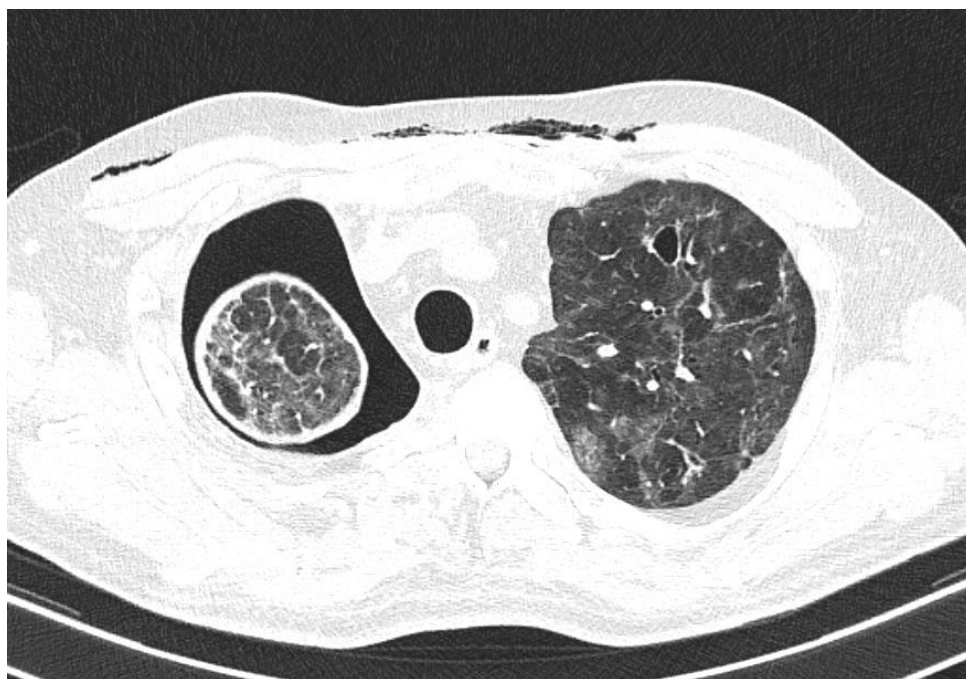


Рисунок 21 - МСКТ больного Р. при поступлении

На 5 день после поступления в стационар выполнена VATC санация полости эмпиемы справа, инъекция фибринового клея в область устья свищевого хода.

В 5 м/р по передне-подмышечной линии произведен разрез кожи, длиной 2 см, послойно вскрыта плевральная полость. Для снижения риска микробного обсеменения раны в нее установлен силиконовый «Wound protector». Введена оптика, после визуального осмотра дополнительно через дренажное отверстие в 7 м/р по средне-подмышечной линии установлен троакар 10мм. Оптика установлена в 10мм троакар, манипуляции производились из 5 м/р

После интраоперационной многократной санации плевральная полость до чистых вод раствором антисептика (хлоргексидин), удалены фибриновые напластования на париетальной и висцеральной плевре, произведена визуализация свищевого отверстия. Оказались 2 свищевых отверстия от 2 до 4мм, располагающиеся в С8, С9 правого легкого. Тонкой иглой через 5 м/р вокруг свищевых отверстий произведены 4 инъекции фибринового клея (сверху, снизу, слева и справа по 1 мл в каждую сторону). Кровотечения при этом не наблюдалось. Плевральная полость дренировалась одним дренажом по задней поверхности легкого. В послеоперационном периоде проводилось пассивное дренирование плевральной полости. Сброс воздуха прекратился на 5 сутки послеоперационного периода. На 7 сутки дренаж удален. При контрольной р-скопии легкое расправлено. Больной выписан на 8 сутки после операции (см. рисунок 22).

Данный клинический пример показывает использование фибринового клея как стимулятора репарации местных тканей в лечении больного с тотальной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом, при этом он оказался эффективным даже при нарушении репаративных процессов обусловленных ковид-ассоциированной пневмонией и истощении больного на фоне тотальной эмпиемы плевры.



Рисунок 22 - МСКТ больного Р. перед выпиской

### **3.7 Детальный подгрупповой анализ подгруппы сочетания применения метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции стимулятора регенерации тканей**

В ходе исследования 7 больным, лечение которых основывалось на использовании метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей, дополнительно устанавливали бронхоблокатор, в связи с сохранением поступления воздуха по дренажу в течение 5 дней. Все эти больные были соматически отягощенными, с множественными бронхоплевральными свищами и со свищами больше 2 мм в диаметре, что свидетельствует о снижении репаративного потенциала. Принимая во внимание вышесказанное, мы не дожидались истощения организма, исследуя пределы возможностей метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей, а использовали весь имеющийся арсенал методов, направленных на возможно скорейшее изолирование полости эмпиемы от бронхиального дерева. Так как

группы формировались исходя из способа закрытия бронхиального свища, эти больные рассматриваются отдельно.

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «возраст» распределились следующим образом (см. таблицу 21). Таким образом в группу вошли представители разных возрастов от 41 до 74 лет.

Таблица 21 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «возраст»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру «возраст»		
возраст	Количество	Процент
41	1	14.28
42	1	14.28
43	1	14.28
51	1	14.28
60	1	14.28
64	1	14.28
74	1	14.28
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «этиология заболевания» распределились следующим образом (см. таблицу 22). Ковид-ассоциированная эмпиема плевры наблюдалась в (2/7=) 28,57%, парапневмоническая в (3/7=) 42,86%, послеоперационная в (2/7=) 28,57%. Таким образом в эту группу вошли все этиологические формы эмпиемы плевры, представленные в других группах.

Таблица 22 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «этиология эмпиемы плевры»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру этиология эмпиемы плевры		
Этиология эмпиемы плевры	Количество	Процент

## Продолжение таблицы 22

Ковид-ассоциированная	2	28,57
Парапневмоническая	3	42,86
Послеоперационная	2	28,57
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «длительность заболевания» распределились следующим образом (см. таблицу 23). Длительность заболевания до мес. наблюдалась в (7/7=) 100%.

Таблица 23 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «длительность заболевания»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру длительность заболевания эмпиемой плевры		
длительность заболевания эмпиемой плевры	Количество	Процент
до 1 мес.	7	100,00
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «степень поражения легких вирусом COVID-19» распределились следующим образом (см. таблицу 24). Поражение легких КТ2 и КТ3 наблюдалась по (1/7=) 14,29% соответственно, «нековидные эмпиемы» в (5/7=) 71,43%.

Таблица 24 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «степень поражения легких вирусом COVID-19»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру степень поражения легких вирусом COVID-19		
степень поражения легких вирусом COVID-19	Количество	Процент

## Продолжение таблицы 24

КТ 2	1	14,29
КТ 3	1	14,29
«нековидные эмпиемы»	5	71,43
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «сторона поражения» распределились следующим образом (см. таблицу 25). Поражение правого легкого наблюдалась в (4/7=) 57,14%, поражение левого легкого в (3/7=) 42,86%.

Таблица 25 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «сторона поражения»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру сторона поражения		
Сторона поражения	Количество	Процент
Левое легкое	3	42,86
Правое легкое	4	57,14
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «предшествующая операция» распределились следующим образом (см. таблицу 26). Нижняя лобэктомия в анамнезе наблюдалась в (2/7=) 28,57%, без операции в (5/7=) 71,43%.

Таблица 26 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «предшествующая операция»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру предшествующая операция		
предшествующая операция	Количество	Процент
н/лоб	2	28,57
без операции	5	71,43
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «распространенность эмпиемы плевры» распределились следующим образом (см. таблицу 27). Отграниченная эмпиема плевры наблюдалась в (1/7=) 14,29%, субтотальное поражение в (6/7=) 85,71%. Таким образом у 85,71% наблюдалась субтотальное поражение плевральной полости.

Таблица 27 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «распространенность эмпиемы плевры»

Частотная Характеристика группы Лечения ФК+ББ по параметру распространенность эмпиемы плевры		
Распространенность эмпиемы плевры	Количество	Процент
отграниченная	1	14,29
субтотальная	6	85,71
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «количество бронхоплевральных свищей» распределились следующим образом (см. таблицу 28). Таким образом все больные имели множественные бронхоплевральные свищи, что отражает снижение репаративного потенциала организма.

Таблица 28 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «количество бронхоплевральных свищей»

Частотная Характеристика группы Лечения ФК+ББ по параметру «количество бронхоплевральных свищей»		
количество бронхоплевральных свищей	Количество	Процент
Единичный свищ	0	0
Множественный свищ	7	100
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «диаметр бронхоплеврального свища» распределились следующим образом (см. таблицу 29). Таким образом все больные имели множественные бронхоплевральные свищи, что отражает снижение репаративного потенциала организма.

Таблица 29 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «диаметр бронхоплеврального свища»

Частотная Характеристика группы Лечения ФК+ББ по параметру «диаметр бронхоплеврального свища»		
диаметр бронхоплеврального свища	Количество	Процент
До 2 мм	0	0,00
От 2 до 4 мм	5	71,43
Больше 4 мм	2	28,57
Итого	7	100,00

### **3.7.1 Клинический пример сочетанного применения метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции стимулятора регенерации тканей**

Иллюстрацией к тактике лечения больных с сочетанным использованием метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей служат следующее наблюдение:

Больной Р, 60 лет переведен по СМП в торакальное отделение ГКБ им. И. В. Давыдовского с диагнозом субтотальная левосторонняя эмпиема плевры с бронхоплевральным свищом. Ковид-ассоциированная пневмония н/доли левого легкого. Поражение легких в объеме КТ-3. Больной находился на лечении в другом лечебном учреждении с диагнозом ковид-ассоциированная пневмония. КТ-3. Течение основного заболевания осложнилось развитием правосторонней эмпиемы плевры (см. рисунок 23). Сопутствующие заболевания ХОБЛ, Хирургическое



лечение по поводу злокачественного заболевания ободочной кишки в анамнезе. По индексу Чарлсона-6 баллов. Больному был установлен дренаж в 7 м/р по средне-подмышечной линии, эвакуировано около 700 мл гнойного содержимого. Отмечался постоянный сброс воздуха при кашле. После проведения курса антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра (цефтриаксон 1,0х3) ежедневных санаций в течение 4 дней, принято решение о проведении оперативного лечения в объеме видеоторакоскопической санации полости эмпиемы, визуализации свищевого отверстия и инъекционном введении фибринового клея в область устья свищевого отверстия. Противопоказаний к операции выявлено не было.



Рисунок 23 - МСКТ больного Р. при поступлении

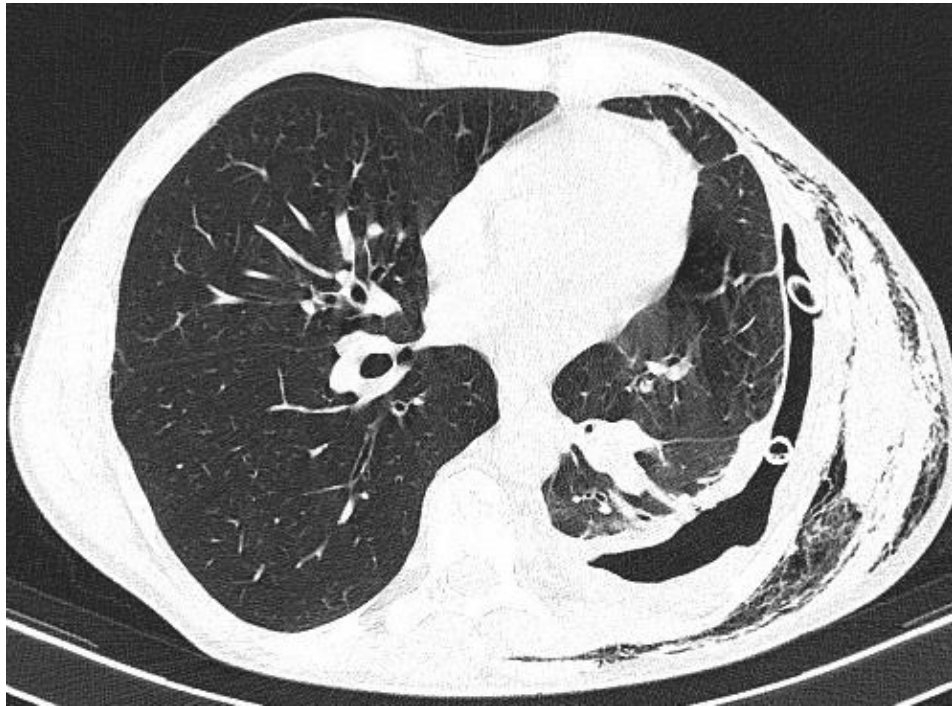


Рисунок 24 - МСКТ больного Р. 2-е сутки после операции

На 5 день после поступления в стационар выполнена VATS санация полости эмпиемы справа, инъекция фибринового клея в область устья свищевого хода.

В 5 м/р по передне-подмышечной линии произведен разрез кожи, длиной 2 см, послойно вскрыта плевральная полость. Для снижения риска микробного обсеменения раны в нее установлен силиконовый «Wound protector». Введена оптика, после визуального осмотра дополнительно через дренажное отверстие в 7 м/р по средне-подмышечной линии установлен троакар 10мм. Оптика установлена в 10мм троакар, манипуляции производились из 5 м/р

После интраоперационной многократной санации плевральная полость до «чистых вод» раствором антисептика (хлоргексидин), удалены фибриновые напластования на париетальной и висцеральной плевре, произведена визуализация свищевых отверстий (3 отверстия). Свищевые отверстия располагались в С8, С9 левого легкого, диаметр свищевого отверстия составлял от 2 до 4 мм. Тонкой иглой через 5 м/р вокруг каждого из свищевых отверстий произведены 4 инъекции фибринового клея (сверху, снизу, слева и справа по 1 мл в каждую сторону). Кровотечения при этом не наблюдалось. Плевральная полость дренировалась двумя дренажами по задней поверхности легкого. В послеоперационном периоде

проводилось пассивное дренирование плевральной полости. Сброс воздуха уменьшился, однако сохранялся на протяжении 5 суток послеоперационного периода (см. рисунок 24). На 6 сутки дополнительно установлен бронхоблокатор в левый нижнедолевой бронх. Сброс воздуха прекратился на 8 сутки. При контрольной р-скопии отмечается положительная динамика в сторону расправления легкого. Больной выписан на 16 сутки после операции (см. рисунок 25).

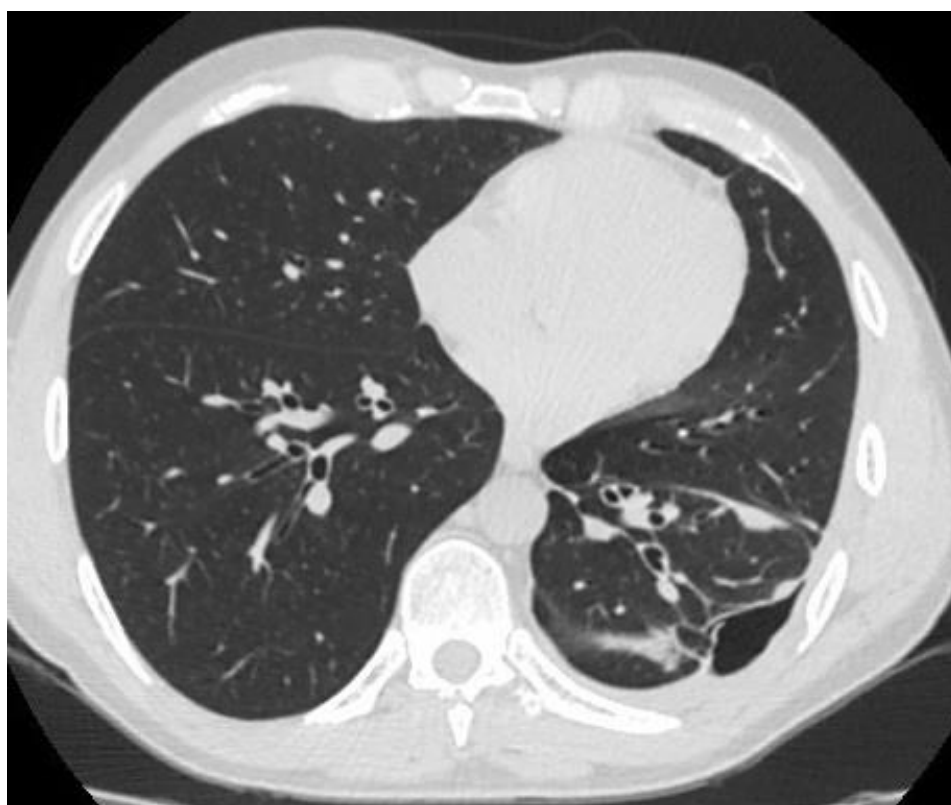


Рисунок 25 - МСКТ больного Р. через 1мес. после операции

Данный клинический пример показывает возможности применения сочетания метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей в лечении больных со значительным снижением репаративного потенциала на фоне поликоморбидности.

## ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ С БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫМ СВИЩОМ

### 4.1 Хирургические осложнения по Clavien-Dindo

Оценка хирургических осложнений в первой и второй группах производилась по классификации Clavien-Dindo, как наиболее удобной и употребимой классификации, применяемой в торакальной хирургии.

В первой группе (ФК) у всех больных были осложнения I степени по Clavien-Dindo, не требовавшие хирургических манипуляций или медикаментозной терапии. Сюда относились воспалительные явления в области стояния дренажа, мацерация кожных покровов, болевой синдром, обусловленный нахождением дренажа, невозможность сделать глубоких вдох и т.д.

Во второй группе (ББ) у всех больных были осложнения I группы по Clavien-Dindo, не требовавшие хирургических манипуляций или медикаментозной терапии. Сюда относились воспалительные явления в области стояния дренажа, мацерация кожных покровов, болевой синдром, обусловленный нахождением дренажа, невозможность сделать глубоких вдох и т.д. У одного больного с парапневмонической этиологией эмпиемы плевры было осложнение V группы (смерть). Частотная характеристика параметра «осложнения по Clavien-Dindo» наглядно представлена в виде графика и таблицы (рисунок 26, таблица 30). В первой группе (ФК) осложнения I группы составили (58/58=) 100%. Во второй группе (ББ) осложнения I группы составили (70/71=) 98,59%, осложнения V группы составили (1/71=) 1,41%. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=8,43$ ,  $p=0,2$ ).

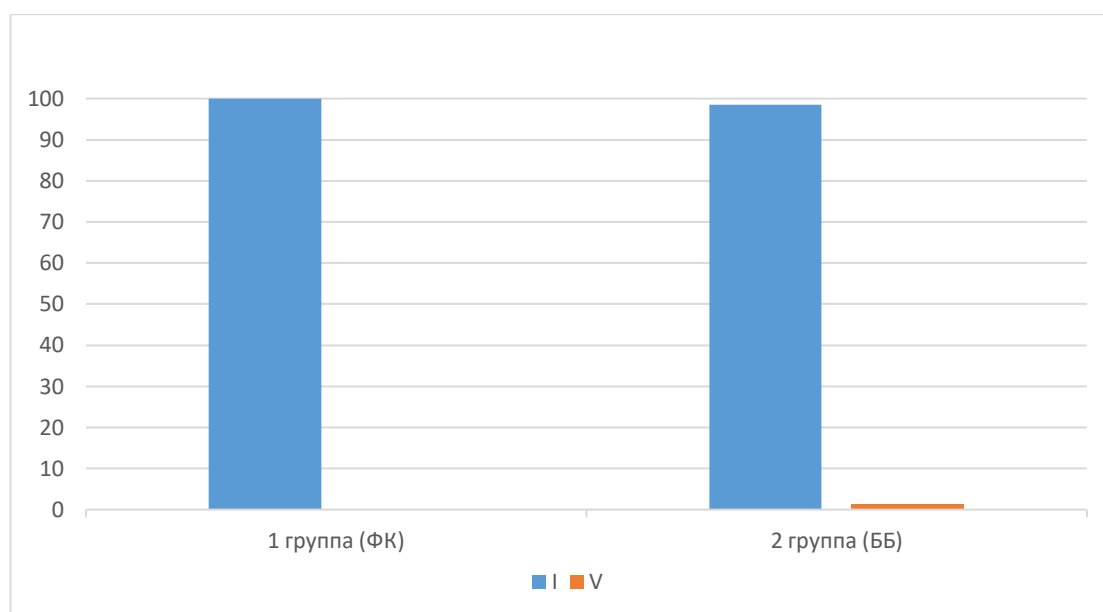


Рисунок 26 - Частотная характеристика параметра «Осложнения по Clavien-Dindo»

Таблица 30 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «Осложнения по Clavien-Dindo»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
Осложнения по Clavien-Dindo	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
I	70	58	128
V	1	0	1
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
Значение		df	p
8,43		2,00	0,2
N	129		

#### 4.2 Степень расправления легкого как параметр оценки эффективности лечения

При анализе параметра «степень расправления легкого» (рисунок 27, таблица 31) оказалось, что в первой группе (ФК) полное расправление легкого составило  $(44/58=)$  75,86%, щелевидная полость  $(14/58=)$  24,14%. Во второй группе (ББ)

полное расправление легкого составило (45/71=) 63,38%, щелевидная полость (12/71=) 16,9%, нерасправленное легкое (14/71=) 19,72%.

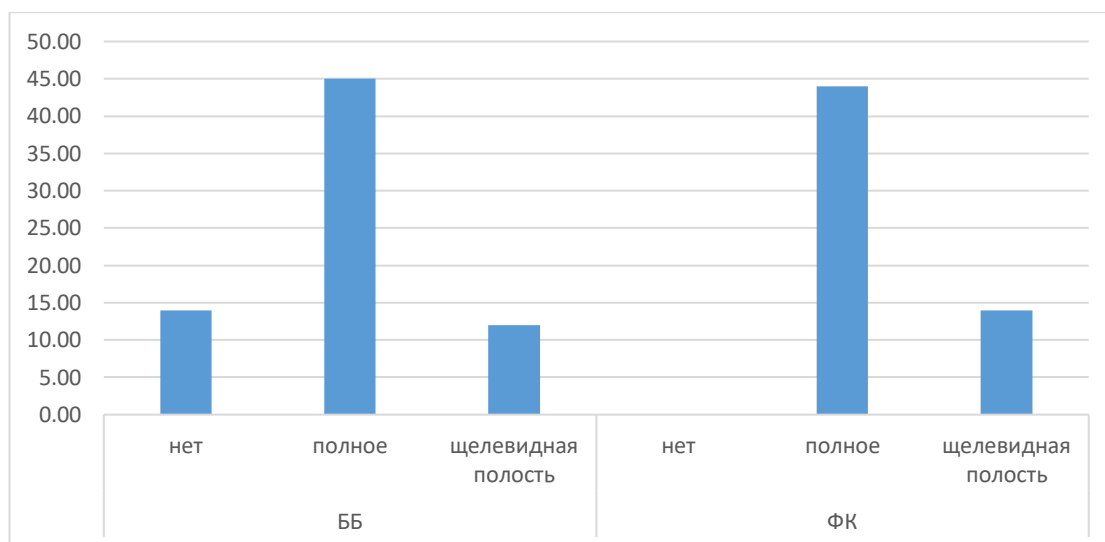


Рисунок 27 - Частотная характеристика параметра «степень расправления легкого»

Таблица 31 – Частотная характеристика параметра степень расправления легкого

Частотная характеристика параметра степень расправления легкого			
Метод лечения	степень расправления легкого	Абс. кол-во	Процент
ББ	нет	14	19,72
	полное	45	63,38
	щелевидная полость	12	16,90
ФК	нет	0	0,00
	полное	44	75,86
	щелевидная полость	14	24,14

В первой группе (ФК) пациентов с ограниченным характером эмпиемы плевры в (36/38=) 95% случаев удалось добиться полного расправления легкого. Из них у (20/36=) 55,5% пациентов эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (13/36=) 36,1% ковид-ассоциированный характер. У (3/36=) 8,3% послеоперационный. У (2/38=) 5,2% пациентов эмпиема плевры регрессировала до щелевидной полости. Все эти больные были с парапневмонической эмпиемой плевры (см. рисунок 28).

Таким образом, независимо от этиологии эмпиемы плевры при отграниченном характере эффективность лечения составила 100%

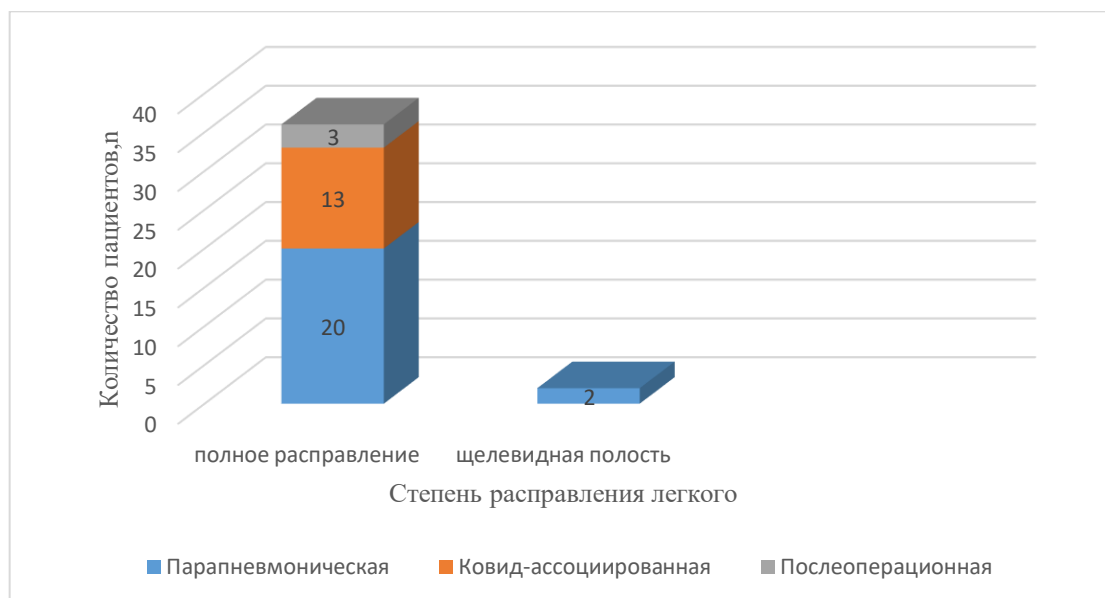


Рисунок 28 - Распределение пациентов первой группы (ФК) с отграниченным характером эмпиемы плевры по степени расправления легкого и этиологическому признаку

В первой группе (ФК) пациентов с субтотальной эмпиемой плевры у (8/14=) 57% удалось добиться полного расправления легкого. Из них у (5/8=) 62,5% пациентов эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (3/8=) 37,5% ковид-ассоциированный характер. У (6/14=) 42,8% пациентов эмпиема плевры регрессировала до щелевидной полости, из них у (5/6=) 83,3% эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (1/6=) 16,6% послеоперационный характер (см. рисунок 29).

Таким образом, независимо от этиологии эмпиемы плевры при субтотальном распространении эмпиемы плевры эффективность лечения составила 100%.

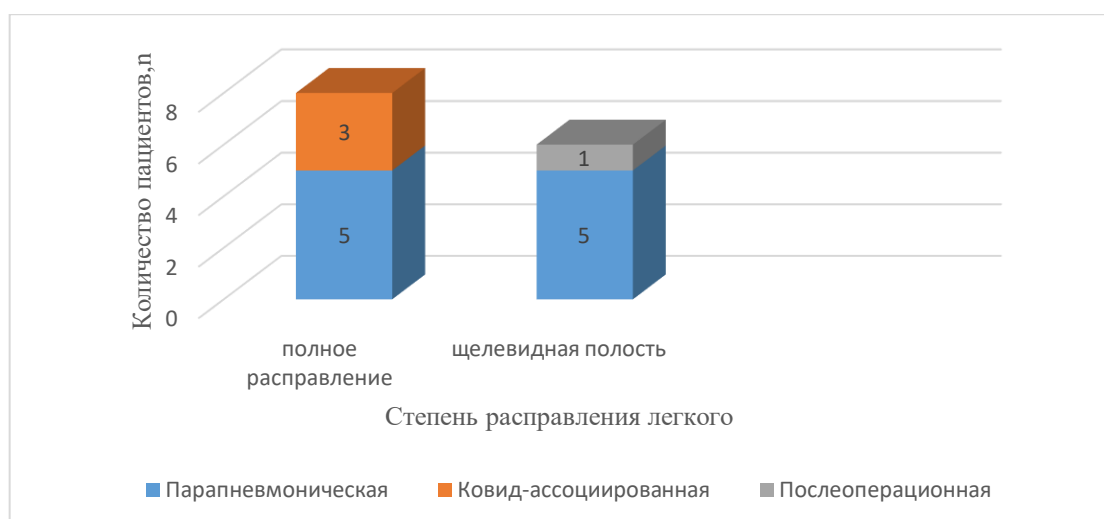


Рисунок 29 - Распределение пациентов первой группы (ФК) с субтотальной эмпиемой плевры по степени расправления легкого и этиологическому признаку

В первой группе (ФК) пациентов с тотальной эмпиемой плевры у (6/6=) 100% пациентов эмпиема плевры регрессировала до щелевидной полости, из них у (2/6=) 33,3% эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (4/6=) 66,6% ковид-ассоциированный характер (см. рисунок 30).

Таким образом, независимо от этиологии эмпиемы плевры при тотальном распространении эмпиемы плевры эффективность лечения также составила 100%.

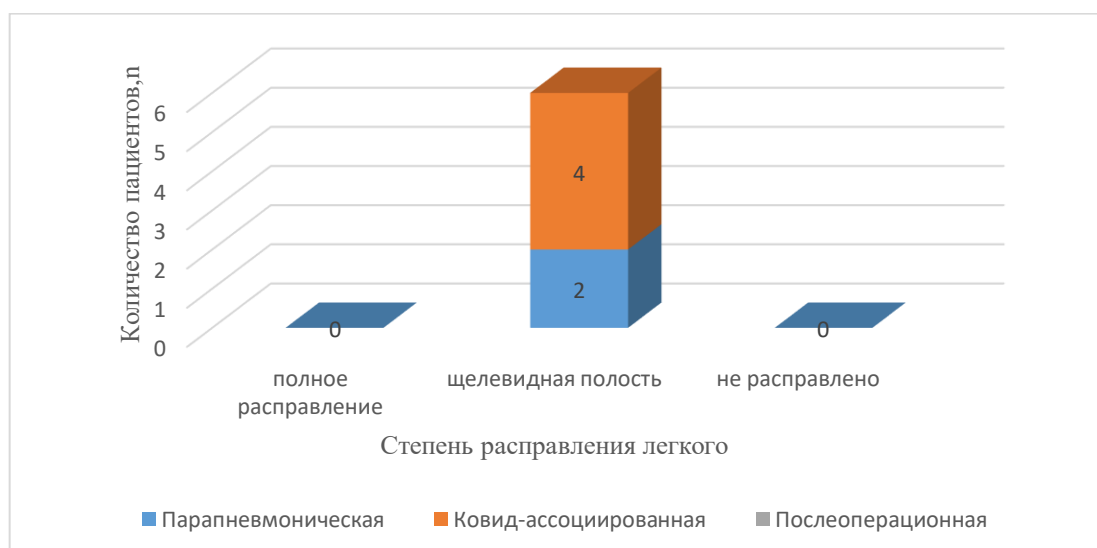


Рисунок 30 - Распределение пациентов первой группы (ФК) с тотальной эмпиемой плевры по степени расправления легкого и этиологическому признаку



Во второй группе (ББ) пациентов с отграниченным характером эмпиемой плевры у (33/44=) 75% удалось добиться полного расправления легкого. Из них у (18/33=) 54,5% пациентов эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (12/33=) 36,3% ковид-ассоциированный характер, у (3/33=) 9,1% послеоперационный. У (4/44=) 9,1% пациентов эмпиема плевры регрессировала до щелевидной полости, из них у (3/4=) 75% носила парапневмонический характер, у (1/4=) 25% ковид-ассоциированный характер. Не удалось расправить легкое у (7/44=) 16% пациентов, из них у (5/7=) 71,4% эмпиема плевры носила ковид-ассоциированный характер, у (2/7=) 28,3% послеоперационный.

Таким образом, независимо от этиологии эмпиемы плевры при отграниченном характере эмпиемы плевры эффективность лечения составила 84,1% (см. рисунок 31).

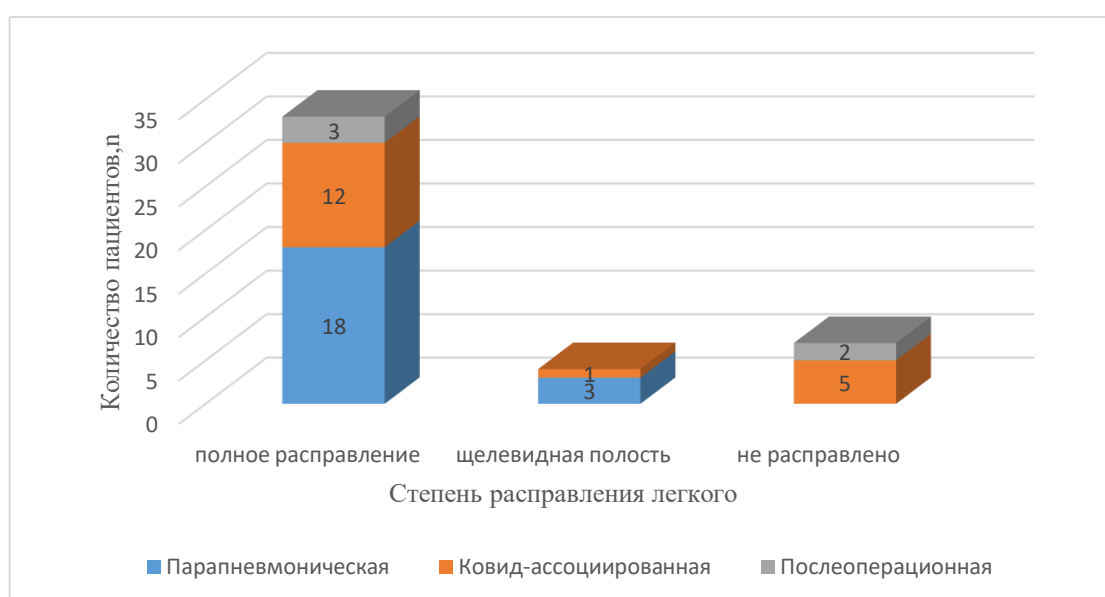


Рисунок 31 - Распределение пациентов второй группы (ББ) с отграниченным характером эмпиемой плевры по степени расправления легкого и этиологическому признаку

Во второй группе (ББ) пациентов с субтотальной эмпиемой плевры у (11/19=) 57,9% удалось добиться полного расправления легкого. Из них у (9/11=) 81,8% пациентов эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (2/11=) 18,2% ковид-ассоциированный характер. У (3/19=) 15,8% пациентов с

парапневмоническим характером эмпиема плевры она регрессировала до щелевидной полости. Не удалось расправить легкое у (5/19=) 26,3% пациентов с ковид-ассоциированным характером.

Таким образом, независимо от этиологии эмпиемы плевры при субтотальном распространении эмпиемы плевры эффективность лечения составила 73,8% (см. рисунок 32).

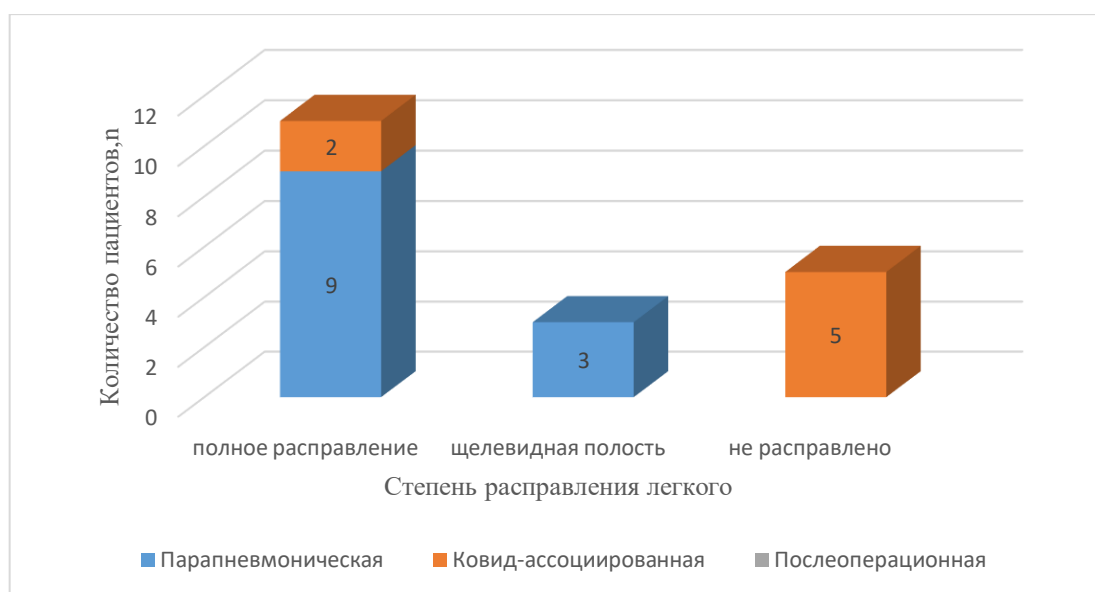


Рисунок 32 - Распределение пациентов второй группы (ББ) с субтотальной эмпиемой плевры по степени расправления легкого и этиологическому признаку

Во второй группе (ББ) пациентов с тотальной эмпиемой плевры у (1/8=) 12,5% пациентов с парапневмоническим характером эмпиемы удалось добиться полного расправления легкого. У (5/8=) 62,5% пациентов эмпиема плевры регрессировала до щелевидной полости, из них у (4/5=) 80% эмпиема плевры носила парапневмонический характер, у (1/5=) 20% ковид-ассоциированный характер. У (2/8=) 25% пациентов легкое расправить не удалось, один (1/2=) 50% из них был с ковид-ассоциированной этиологией эмпиемы плевры, другой (1/2=) 50% с парапневмоническим характером эмпиемой плевры, он скончался от прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне сепсиса (см. рисунок 33).

Таким образом, независимо от этиологии эмпиемы плевры при тотальном распространении эмпиемы плевры эффективность лечения также составила 75%. Несмотря на то, что в процентном отношении эффективность лечения при тотальной эмпиеме плевры выше чем в подгруппе субтотальной эмпиемы, мы видим сокращение количества полного расправления легкого и увеличение количества исхода эмпиемы в щелевидную полость.

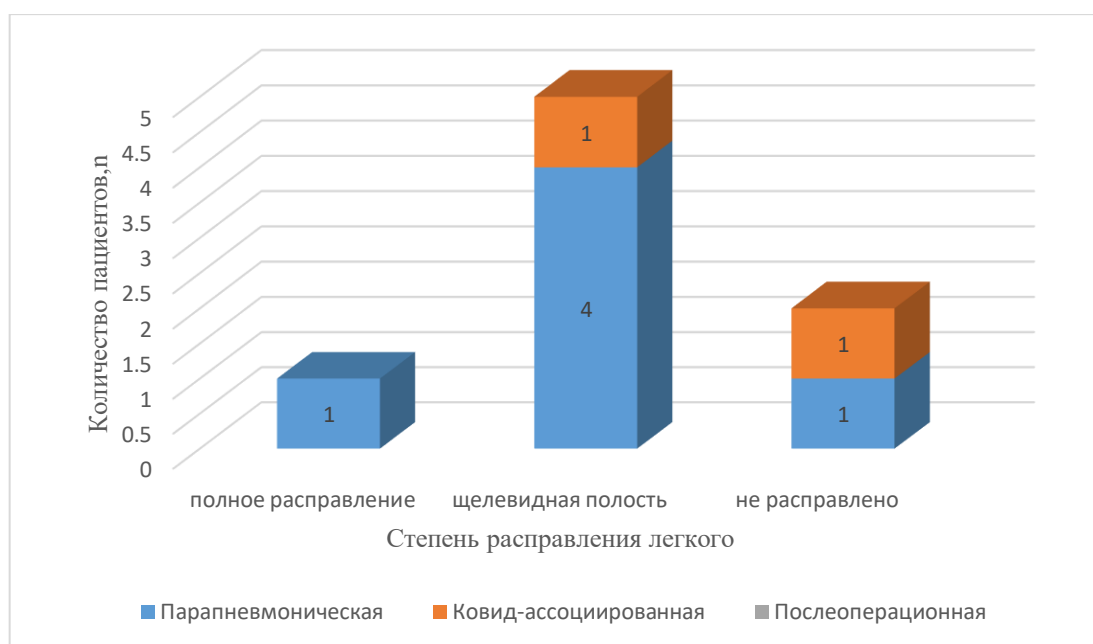


Рисунок 33 - Распределение пациентов второй группы (ББ) с тотальной эмпиемой плевры по степени расправления легкого и этиологическому признаку

#### 4.3 Результаты лечения в зависимости от этиологии эмпиемы плевры

Анализ параметра «этиология эмпиемы плевры», сгруппированного по эффективности показал, что в группе пациентов с ковид-ассоциированной эмпиемой эффективность составила (42/47=) 89,36%, в группе парапневмонической эмпиемы – (67/73=) 91,78 %. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=0,02$ ,  $p=0,9$ ), однако учитывая системность поражающего действия вируса COVID-19, проявляющейся нарушением коагуляции, формированием микротромбов, можно предположить большее угнетение репаративного потенциала группы ковид-ассоциированных эмпием в

сравнении с группой парапневмонической эмпиемы плевры (таблица 32). Подгруппа послеоперационной эмпиемы плевры, ввиду своей малочисленности не рассматривалась в статистическом анализе.

Таблица 32 - Таблицы сопряженности для параметра «этиология эмпиемы плевры», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра этиология эмпиемы плевры, сгруппированного по эффективности			
Этиология эмпиемы плевры	Эффективность		Итого
	да	нет	
Ковид-ассоциированная	42	5	47
Парапневмоническая	67	6	73
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
X <sup>2</sup>	0,02	1,00	0,90
N	120		

#### 4.4 Результаты лечения в зависимости от распространенности эмпиемы плевры

Анализ параметра «распространенность эмпиемы плевры», сгруппированного по эффективности (таблица 33) показал, что эффективность лечения у больных с ограниченной эмпиемой плевры составила (73/74=) 98,64%, у больных с субтотальной эмпиемой плевры (27/32=) 84,37%, у больных с тотальной эмпиемой плевры (9/14=) 64,28%. Данные отличия являются статистически значимыми ( $X^2=18.88$ ,  $p<.001$ ). Таким образом наглядно видно, что по мере увеличения распространенности эмпиемы плевры эффективность лечения падает, что полностью согласуется с концепцией снижения репаративного потенциала и наступления истощения способностей организма к регенерации на фоне распространенного гнойно-деструктивного процесса.

Таблица 33 - Таблицы сопряженности для параметра «распространенность эмпиемы плевры», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра распространенность эмпиемы плевры, сгруппированного по эффективности			
Распространенность эмпиемы плевры	Эффективность		Итого
	да	нет	
ограниченная	73	1	74
субтотальная	27	5	32
тотальная	9	5	14
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
$\chi^2$	<b>18,88</b>	<b>2,00</b>	<b>&lt; .001</b>
N	120		

#### 4.5 Результаты лечения в зависимости от количества бронхиальных свищей (характера свища)

Анализ параметра «характер свища», сгруппированного по эффективности (таблица 34). Показал, что эффективность лечения у больных с одиночным свищом составила (99/106=) 93,39%, у больных с множественным свищом (10/14=) 71,43%. Данные отличия являются статистически значимыми ( $\chi^2=4,77$ ,  $p=0,03$ ). Таким образом при увеличении количества бронхоплевральных свищей отмечается снижение эффективности лечения, что отражает концепцию, согласно которой угнетение репаративного потенциала, проявляющееся множественным характером бронхоплевральных свищей негативно влияет на эффективность лечения.

Таблица 34 - Таблицы сопряженности для параметра «характер свища», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра характер свища, сгруппированного по эффективности			
характер свища	Эффективность		Итого
	да	нет	
множественный	10	4	14

## Продолжение таблицы 34

одионочный	99	7	106
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
$X^2$	<b>4,77</b>	<b>1,00</b>	<b>0,03</b>
N	120		

#### 4.6 Результаты лечения в зависимости от диаметра свища

Анализ параметра «диаметр свища», сгруппированного по эффективности (таблица 35) показал, что эффективность лечения у больных с диаметром свища до 2 мм составила (91/93=) 97,85%, у больных с диаметром свища от 2 до 4 мм (16/20=) 80%, у больных с диаметром свища больше 4 мм (2/7=) 28,57%. Данные отличия являются статистически значимыми ( $X^2=40,91$ ,  $p<.001$ ). Таким образом при увеличении диаметра свищевого отверстия эффективность лечения падает, что отражает общую концепцию, согласно которой снижение репаративного потенциала организма, проявляющаяся большим диаметром свищевого отверстия негативно влияет на эффективность лечения.

Таблица 35 - Таблицы сопряженности для параметра «диаметр свища», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра диаметр свища, сгруппированного по эффективности			
диаметр свища	Эффективность		Итого
	да	нет	
больше 4мм	2	5	7
до 2мм	91	2	93
от 2 до 4мм	16	4	20
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
$X^2$	<b>40,91</b>	<b>2,00</b>	<b>&lt; .001</b>
N	120		

#### 4.7 Результаты лечения в зависимости от метода лечения

Анализ параметра «метод лечения», сгруппированный по эффективности (таблица 36) показал, что эффективность лечения с использованием фибринового клея (первая группы) составила (54/54=) 100%, с использованием бронхоблокации (вторая группа) (55/66=) 83,3%. Данные отличия являются статистически значимыми ( $X^2=8,01$ ,  $p=0,01$ ).

Таблица 36 - Таблицы сопряженности для параметра «метод лечения», сгруппированного по эффективности

Таблицы сопряженности для параметра метод лечения, сгруппированного по эффективности			
Метод лечения	Эффективность		Итого
	да	нет	
ББ	55	11	66
ФК	54	0	54
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
$X^2$	<b>8,01</b>	<b>1,00</b>	<b>0,01</b>
N	120		

Итоговое сравнение эффективности лечения больных первой (ФК) и второй (ББ) группы при различной этиологии эмпиемы плевры (таблица 37) показывает, что эффективность лечения больных с использованием фибринового клея (первая группа) независимо от этиологии составила (54/54=) 100%, с использованием бронхоблокации (вторая группа) независимо от этиологии составила (55/66=) 83,33%. Эффективность лечения ковид-ассоциированной эмпиемы плевры независимо от метода лечения составила (42/47=) 89,36%, эффективность лечения парапневмонической эмпиемы плевры, независимо от метода лечения составила (67/73=) 91,78%.

Таблица 37 - Итоговое сравнение эффективности лечения больных первой (ФК) и второй (ББ) группы при различной этиологии эмпиемы плевры

Вид операции	Этиология эмпиемы плевры	Эффективность			
			Эффективно	Неэффективно	Итого
ББ	Ковид-ассоциированная	Количество	22	5	27
		Процент	81.481 %	18.519 %	100.000 %
	Парапневмоническая	Количество	33	6	39
		Процент	84.615 %	15.385 %	100.000 %
	Итого	Количество	55	11	66
		Процент	83.333 %	16.667 %	100.000 %
ФК	Ковид-ассоциированная	Количество	20	0	20
		Процент	100.000 %	0.000 %	100.000 %
	Парапневмоническая	Количество	34	0	34
		Процент	100.000 %	0.000 %	100.000 %
	Итого	Количество	54	0	54
		Процент	100.000 %	0.000 %	100.000 %
Итого	Ковид-ассоциированная	Количество	42	5	47
		Процент	89.362 %	10.638 %	100.000 %
	Парапневмоническая	Количество	67	6	73
		Процент	91.781 %	8.219 %	100.000 %
	Итого	Количество	109	11	120
		Процент	90.833 %	9.167 %	100.000 %

Оценивая эффективность лечения обеих групп по методу лечения и этиологии, можно сказать, что в группе пациентов с ковид-ассоциированной эмпиемой эффективность составила (42/47=) 89,36%, в группе парапневмонической эмпиемы (67/73=) 91,78 %. Данные отличия не являются статистически значимыми ( $X^2=0,02$ ,  $p=0,9$ ). В первой группе (ФК) эффективность составила (54/54=) 100%, во второй группе пациентов (ББ) (55/66=) 83,33%. Эффективность лечения обеих групп имело



статистически значимые различия, причем применение фибринового клея показало большую эффективность. ( $X^2=8,01$ ,  $p=0,01$ ).

По итогам многофакторного анализа можно заключить, что параметрами, статистически значимо влияющими на эффективность лечения эмпиемы плевры, являются: **1)** распространенность эмпиемы плевры (эффективность лечения у больных с отграниченной эмпиемой плевры ( $73/74=$ ) 98,64%, у больных с субтотальной эмпиемой плевры ( $27/32=$ ) 84,37%, у больных с тотальной эмпиемой плевры ( $9/14=$ ) 64,28%. ( $X^2=18,88$ ,  $p<.001$ )); **2)** диаметр свищевого отверстия (эффективность лечения больных с диаметром свища до 2 мм ( $91/93=$ ) 97,85%, с диаметром свища от 2 до 4 мм ( $16/20=$ ) 80%, больных с диаметром свища больше 4 мм ( $2/7=$ ) 28,57. ( $X^2=40,91$ ,  $p<.001$ .); **3)** количество бронхоплевральных свищей (эффективность лечения больных с одиночным свищом ( $99/106=$ ) 93,39%, больных с множественным свищом ( $10/14=$ ) 71,43%. ( $X^2=4,77$ ,  $p=0,03$ ); **4)** метод лечения (эффективность использования фибринового клея (первая группы) составила ( $54/54=$ ) 100%; у больных, лечение которых проводилось с использованием бронхоблокации (вторая группа) ( $55/66=$ ) 83,3%. ( $X^2=8,01$ ,  $p=0,01$ )).

#### **4.8 Анализ групп наблюдения по длительности стояния дренажа и койко-дню**

Сравнение первой (ФК) и второй (ББ) групп по койко-дню и длительности стояния дренажа с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни приведено в таблице 38. Из которой наглядно видно, что по таким параметрам как койко-день обе группы не имели статистически значимых различий. В тоже время статистически значимые различия наблюдались по длительности стояния дренажа ( $p=0,026$ ). Длительность госпитализации пациентов обеих групп зависела не столько от наличия герметизма по плевральному дренажу, сколько от выраженности воспаления в плевральной полости, характера плеврального экссудата и маркеров воспаления, а также от показателя медико-экономического стандарта, разработанного для больных с эмпиемой плевры (14 дней). Средняя длительность госпитализации (койко-день) в обеих группах составила 12 дней.

Таблица 38 - сравнение первой и второй групп по койко-дню и длительности стояния дренажа

	ББ			ФК			p Манна-Уитни
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
Койко-день	8.00	12.0	15.0	9.25	12.0	18.0	0.874
Длительность стояния дренажа	14.0	16.0	17.0	15.0	17.0	19.0	0.026*

Визуальное сравнение первой (ФК) и второй (ББ) групп по такому параметру, как «койко-день» с помощью графиков типа raincloud plot (график дождевая туча) приведено на рисунке 34. Таким образом наглядно видно, что обе группы были идентичны по параметру «койко-день».

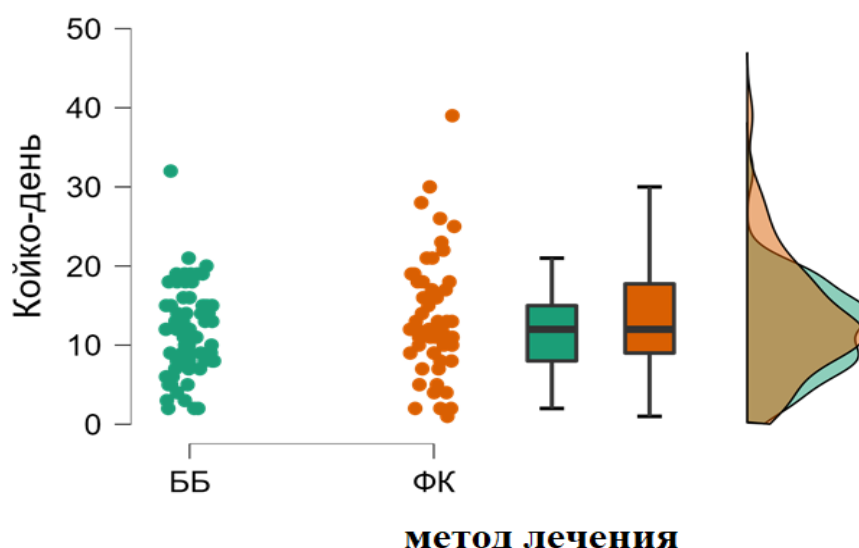


Рисунок 34 - Визуализация параметра «койко-день» в первой (ФК) и второй (ББ) группах

Визуальное сравнение первой (ФК) и второй (ББ) групп по параметру «длительность стояния дренажа» с помощью графиков типа raincloud plot (график дождевая туча) приведено на рисунке 35. Таким образом наглядно видно, что обе группы имели статистически значимые различия по такому параметру, как «длительность стояния дренажа»

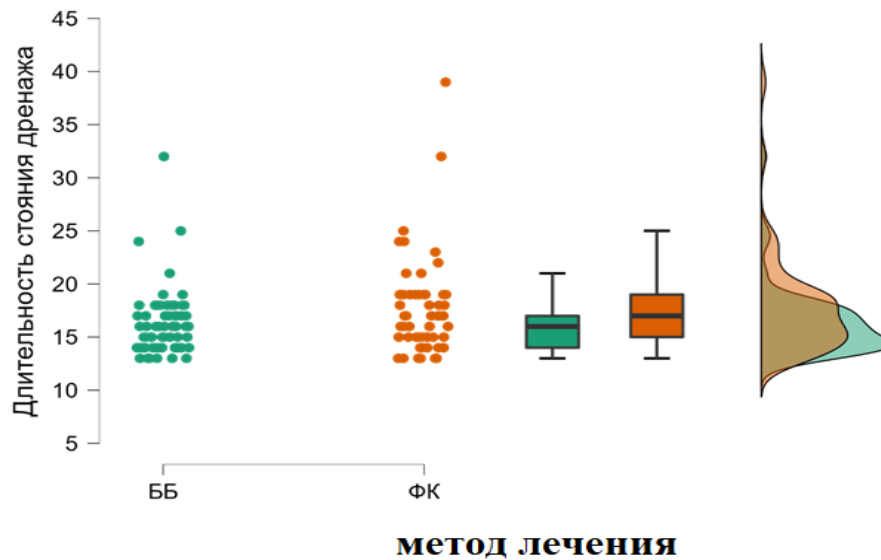


Рисунок 35 - Визуализация параметра «длительность стояния дренажа» в первой (ФК) и второй (ББ) группах

#### 4.9 Результаты лечения подгруппы сочетания применения метода бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции стимулятора регенерации тканей

По степени расправления легкого больные группы сочетания применения метода биологической стимуляции репарации тканей (фибриновый клей) и метода бронхоблокации распределись следующим образом (см. таблицу 39). Формирование щелевидной полости наблюдалась в (6/7=) 85,71%, нерасправленное легкое в (1/7=) 14,29%.

Таблица 39- Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «степень расправления легкого»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру степень расправления легкого		
степень расправления легкого	Количество	Процент

Продолжение таблицы 39

нет	1	14,29
щелевидная полость	6	85,71
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «осложнения по Clavien-Dindo» распределились следующим образом (см. таблицу 40). Осложнения IIIa группы (6/7=) 85,71%, осложнения V группы составили (1/7=)14,29%. Мы не видели осложнений, характерных для длительного нахождения обтуратора в бронхиальном дереве, таких как (кровотечение, пролежень и т.д.), так как убирали бронхоблокатор не позднее 15-17 суток.

Таблица 40 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «осложнения по Clavien-Dindo»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру осложнения по Clavien-Dindo		
Осложнения по Clavien-Dindo	Количество	Процент
IIIa	6	85,71
V	1	14,29
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «эффективность лечения» распределились следующим образом (см. таблицу 41). Эффективность составила (6/7=) 85,71%.

Таблица 41- Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «эффективность»

Частотная Характеристика группы Лечение ФК+ББ по параметру эффективность		
Эффективность	Количество	Процент
да	6	85,71
нет	1	14,29
Итого	7	100,00

Больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) по параметру «исход» распределились следующим образом (см. таблицу 42. Благоприятный исход (выписка) наблюдалась в (6/7=) 85,71%, неблагоприятный исход (смерть) в (1/7=) 14,29%.

Таблица 42 - Частотная Характеристика больных с комбинированным методом лечения (ФК+ББ) по параметру «исход»

Частотная Характеристика группы Лечения ФК+ББ по параметру Исход		
Исход	Количество	Процент
выписка	6	85,71
смерть	1	14,29
Итого	7	100,00

#### 4.10 Анализ групп наблюдения по параметру «исход госпитализации»

При анализе результатов лечения по параметру «исход госпитализации» оказалось: в первой группе (ФК) летальных исходов не было, все больные были выписаны с улучшением (58/58=) 100%. Во второй группе (ББ) был один летальный исход (1/71=) 1,41%, остальные больные были выписаны с улучшением (70/71=) 98,59%. В группе сочетания метода бронхоскопии и стимулятора репарации тканей наблюдался также один летальный исход (1/7=) 14,28%, остальные больные были выписаны с улучшением (6/7=) 85,7% (рисунок 36, таблица 43) ( $X^2=0,82$ ,  $p=0,36$ ). Средняя длительность госпитализации (койко-день) в обеих группах составила 12 дней (подробнее см. пункт 4.8).

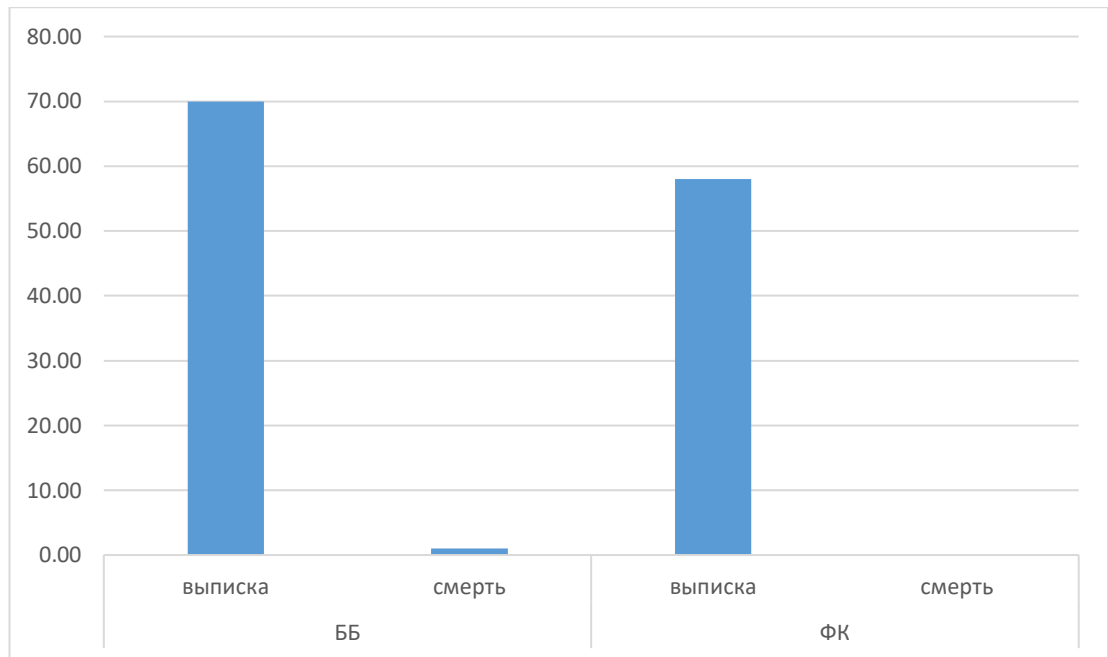


Рисунок 36 - Частотная характеристика параметра «исход госпитализации»

Таблица 43 - Сопряженность и статистика Хи-квадрат для параметра «исход госпитализации»

Таблицы сопряженности и статистики Хи-квадрат для исследуемого параметра			
Исход госпитализации	Метод лечения		Итого
	ББ	ФК	
выписка	70	58	128
смерть	1	0	1
Итого	71	58	129
Хи квадрат (с поправкой непрерывности в случае таблицы 2x2)			
	Значение	df	p
X <sup>2</sup>	0,82	1,00	0,36
N	129		

#### 4.11 Анализ летальных исходов

В первой группе наблюдения летальных исходов не было.

Во второй группе наблюдался один летальный исход. Больной 45 лет находился на лечении в другом стационаре по поводу правосторонней верхнедолевой внебольничной пневмонии. Сопутствующие заболевания сахарный

диабет 2 типа, наркоманией в анамнезе. Индекс Чарлсона 2. Основное заболевание осложнилось развитием деструкции легочной ткани с формированием бронхоплеврального свища и эмпиемы плевры. Переведен в ГКБ им. И. В. Давыдовского с диагнозом тотальная парапневмоническая эмпиема плевры. Больной дренирован в 7 м/р по средне-подмышечной линии, выделилось около 1000 мл гнойного отделяемого. При контрольном рентгенологическом исследовании легкое не расправлено, по дренажу сохраняется сброс воздуха. Больному выполнена видеоторакоскопическая санация полости эмпиемы, выявлены множественные бронхоплевральные свищи больше 4 мм в диаметре, располагающиеся в С2, С6 правого легкого. Был установлен бронхоблокатор в бронх С2, С6, однако сброс воздуха сохранился. Отрицательная динамика в виде прогрессирования двусторонней полисегментарной пневмонии. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, антибактериальную терапию, ежедневные санации плевральной полости через дренаж, состояние прогрессивно ухудшалось. Больной скончался на 8 сутки послеоперационного периода от прогрессирования легочно-сердечной недостаточности на фоне сепсиса.

В группе сочетанного применения метода бронхоблокации и биологического стимулятора репарации тканей также наблюдался один летальный исход. Больной 42 лет находился на лечении в другом стационаре по поводу правосторонней нижнедолевой внебольничной пневмонии. Сопутствующие заболевания хронический вирусный гепатит, наркоманией в анамнезе. Индекс Чарлсона 4. Основное заболевание осложнилось развитием деструкции легочной ткани с формированием бронхоплеврального свища и эмпиемы плевры. Переведен в ГКБ им. И. В. Давыдовского с диагнозом отграниченная парапневмоническая эмпиема плевры. Больной дренирован в 7 м/р по средне-подмышечной линии, выделилось около 400 мл гнойного отделяемого. При контрольном рентгенологическом исследовании легкое не расправлено, по дренажу сохраняется сброс воздуха. Больному выполнена видеоторакоскопическая санация полости эмпиемы, выявлены множественные бронхоплевральные свищи до 4 мм в диаметре, располагающиеся в С6, С9, С10 правого легкого. После тщательной санации

плевральной полости в устья бронхоплевральных свищей произведена инъекция биологического стимулятора репарации тканей. В раннем послеоперационном периоде сохранялся сброс воздуха, при контрольном рентгенологическом исследовании легкое не расправлено. На 5 сутки послеоперационного периода был установлен бронхоблокатор в устье правого нижнедолевого бронха. Отрицательная динамика в виде прогрессирования двусторонней полисегментарной пневмонии, левостороннего экссудативного плеврита, по поводу которого выполнено дренирование левой плевральной полости. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, антибактериальную терапию, ежедневные санации плевральной полости через дренаж, состояние прогрессивно ухудшалось. Больной скончался на 14 сутки послеоперационного периода от прогрессирования легочно-сердечной недостаточности на фоне сепсиса.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмпиема плевры, являясь по сути осложнением других заболеваний, вместе с тем может определенным образом рассматриваться как самостоятельная нозологическая форма с характерной клинической картиной и лечебными подходами. Летальность при этом заболевании достигает по данным литературы 28%. Причинами развития неспецифической эмпиемы плевры являются различные гнойно-деструктивные заболевания легких, а также воспалительные заболевания, оперативные вмешательства и травмы [2, 15, 16, 19, 62].

Решающее значение в определении прогноза лечения эмпиемы плевры имеет наличие или отсутствие бронхоплеврального свища. Доля пациентов с эмпиемой плевры без бронхоплеврального свища, которых удастся вылечить дренированием достигает 60-90%, а с наличием последнего не превышает 20-25% [15].

Бронхоплевральный свищ приводит к развитию эмпиемы, в ряде случаев, наоборот, эмпиема является причиной вторичной несостоятельности культи бронха и появления бронхоплеврального свища [28, 126, 134]. Однако в случае формирования бронхоплеврального свища и отсутствии адекватного лечения эмпиема плевры развивается практически в 100% случаев. Частота развития бронхоплеврального свища после пневмонэктомии по поводу рака легкого составляет 4,5–20%. А смертность при развитии этого грозного осложнения составляет от 25% до 67% [28, 126, 134]. Частота развития бронхоплеврального свища после лобэктомии составляет 0,5-15%. Смертность от 25% до 67% [63, 82, 123, 136]. Частота развития бронхоплеврального свища после резекций легкого 0,5%. В тоже время уровень смертности, связанный с бронхоплевральным свищом, составляет 18-50% [137]. Наиболее частой причиной смерти является аспирационная пневмония и последующий острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [11].

Широко известны рекомендации Британского общества торакальных хирургов, согласно которым при острой эмпиеме рекомендуется дренирование плевральной полости с антибактериальной терапией, в случае неэффективного

дренирования при наличии осумкований рекомендуется выполнение лечебной видеоторакоскопии с целью санации и ликвидации плевральных сращений, в том числе и под местной анестезией. Эффективность закрытых методов дренирования составляет от 47,8 до 81,3%, при этом хронизация процесса наступает в 16,8-32% случаев, а летальность составляет 19% [21, 22, 37, 54, 78, 100, 102].

Согласно проекту национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Кори́масова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и других лечение эмпиемы плевры зависит от стадии. При экссудативной стадии показана пункция или дренирование плевральной полости с целью эвакуации жидкого содержимого. При фибринозно-гнойной стадии необходима видеоторакоскопическая санация в силу малой эффективности дренирования, обусловленной развитием множественных спаек и осумкований. У ряда больных приходится формировать торакастому для адекватного дренирования плевральной полости и ее санации. В стадию организации объем операции зависит от многих факторов, таких как наличие или отсутствие бронхоплеврального свища, функциональных показателей и характера предшествующих операций и может включать в себя декортикацию (плеврэктомию с удалением эмпиемного мешка), плевралоэктомию, трансстернальную окклюзию культи бронха, торакомиопластику и другие [25].

Большинством авторов подчеркивается, что консервативное лечение бронхоплеврального свища возможно в случае, когда диаметр свища не превышает 3-5 мм. При этом эффективность консервативных методов лечения колеблется от 26% до 44% [85, 126, 131, 134, 137].

Эндоскопические методы лечения не конкурируют с хирургическим лечением, но рассматриваются как метод выбора у поликоморбидных пациентов с высоким риском повторного хирургического вмешательства [70, 73, 85].

Методы лечения бронхоплеврального свища можно разделить на две группы. Первая, при которой происходит закрытие дефекта в культе бронха (ушивание, реампутация, окклюзия). Вторая- операции, направленные на замещение объема

остаточной полости хорошо кровоснабжаемыми тканями (большой сальник, мышцы) или уменьшение объема плевральной полости (торакопластика) [11].

Клапанная бронхоблокация используется для закрытия дефектов в бронхе с целью ликвидации сообщения полости эмпиемы с бронхиальным деревом достаточной давно, при этом эффективность данной методики достигает 80 % пациентов (ликвидация утечки воздуха в течение 2-х суток) [9, 13, 95, 109, 127].

Фибриновый клей с успехом применяется в различных областях медицины, включая сердечно-сосудистую хирургию, нейрохиргию, а также пластическую и реконструктивную хирургию. В торакальной хирургии фибриновый клей применяется в основном для окончательного гемостаза при оперативных вмешательствах, предотвращения альвеолярной недостаточности и закрытия бронхоплевральных свищей [47, 55, 60, 63, 66, 82, 85, 88, 91, 94, 99, 105, 117, 120, 128, 130-133, 135].

Наиболее часто в клинической практике используется фибриновый клей, из человеческой плазмы человека, полученной от нескольких доноров. Несмотря на методы профилактики инфекционных осложнений, существует вероятность заражения такими вирусами, как парвовирус человека В19 и вирусы гепатита В, С. Кроме того, использование аллогенного фибринового клея может привести к анафилаксии из-за добавления бычьего апротинина в целях стабилизации тромба. Частота развития этого осложнения составляет 2,8% [6, 90].

Первым на свойство фибринового клея оказывать влияние на регенерацию тканей обратил А. Ф. Черноусов, использовавший фибриновый клей в лечении больных с различными типами несформированных кишечных свищей. По его мнению, он способствует оптимизации показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета. Помимо этого фибриновый клей способен производить коррекцию вторичного иммунодефицита [43].

В дальнейшем, эффективность использования фибринового клея в качестве стимулятора репарации тканей была многократно подтверждена, а идеи А. Ф. Черноусова получили широкое развитие в различных областях хирургии [6, 7, 12, 24, 37, 41, 42, 44, 47, 54, 55, 66].

Исследование основано на изучении группы когортного про- и ретроспективного наблюдения состоящей из 136 больных, находившихся на лечении в ГКБ №23 им И. В. Давыдовского ДЗМ по поводу эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом. Группы формировались по способу закрытия бронхоплеврального свища. **В первую группу (ФК- фибриновый клей)** вошли пациенты которым для закрытия бронхоплеврального свища использовался метод, основанный на внутрилегочном введении биологического стимулятора репарации местных тканей (фибринового клея) вокруг свищевого отверстия. 7 больным первой группы, у которых сохранялся сброс воздуха по дренажу в течении 5 дней после введения фибринового клея, дополнительно устанавливали бронхоблокатор (статистический анализ этой группы больных рассмотрен отдельно). **Во вторую группу (ББ- бронхоблокация)** вошли пациенты, которым для лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом применялся стандартный метод лечения- установка клапанного бронхоблокатора. Лечение больных проводилось в рамках проекта национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. [25].

Анализ эффективности лечебных мероприятий проводился по результатам отсутствия сброса воздуха по плевральному дренажу, а также степени расправления легкого на основе объективных данных, полученных с помощью КТ ОГК и рентгенографии.

Предоперационное обследование проводилось, согласно рекомендациям проекта национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. [25]. Оценка тяжести коморбидного фона пациентов проводилась с использованием индекса Чарлсона. Оценка степени распространенности эмпиемы плевры производилась по данным КТ ОГК.

У всех пациентов оценивались такие параметры, как: пол, возраст, койко-день, этиология эмпиемы плевры, длительность заболевания, степень поражения легких (при ковид-ассоциированных эмпиемах плевры), сторона поражения, характер

предшествующей операции, сопутствующие заболевания, выраженность сопутствующей патологии, распространенность эмпиемы плевры, характер свищевого отверстия, диаметр свища, степень расправления легкого, наличие осложнений по Clavien-Dindo, исход.

Обе группы не имели достоверных различий по таким параметрам, как пол, возраст и коморбидность.

Сравниваемые группы не отличались по этиологии возникновения эмпиемы плевры: в первой группе (ФК) ковид-ассоциированная эмпиема плевры составила (20/58=) 34,48%, парапневмоническая составила (34/58) 58,62%, пострезекционная (4/58=) 6,9%. Во второй группе (ББ) ковид-ассоциированная эмпиема плевры составила (27/71=) 38,03%, парапневмоническая составила (39/71) 54,93%, пострезекционная (5/71=) 7,04% ( $\chi^2=0,19$ ,  $p=0,91$ ).

По длительности заболевания обе группы также не имели статистически значимых отличий: в первой группе (ФК) длительность заболевания больше 1 мес. составила (1/58=) 1,72%, длительность заболевания до 1 мес. составила (57/58=) 98,28%. Во второй группе (ББ) длительность заболевания больше 1 мес. составила (4/71=) 5,63%, длительность заболевания до 1 мес. составила (67/71=) 94,37% ( $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,49$ ).

По степени поражения легких у больных с ковид-ассоциированной пневмонией обе группы не имели статистически значимых отличий: в первой группе (ФК) поражение легких в объёме КТ 2 имели (10/58=) 17,24%, поражение легких в объёме КТ 3 имели (8/58=) 13,79%, поражение легких в объёме КТ 4 имели (2/58=) 3,45%. Во второй группе (ББ) поражение легких в объёме КТ 2 имели (16/71=) 22,54%, поражение легких в объёме КТ 3 имели (10/71=) 14,09%, поражение легких в объёме КТ 4 имели (1/71=) 1,41% ( $\chi^2=4,95$ ,  $p=0,18$ ).

Обе группы не имели статистически значимых отличий по такому параметру как «сторона поражения». В первой группе (ФК) поражение правого легкого имели (36/58=) 62,07%, поражение левого легкого имели (22/58=) 37,93%. Во второй группе (ББ) поражение правого легкого имели (42/71=) 59,16%, поражение левого легкого имели (29/71=) 40,85% ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,88$ ).

Из 9 больных с послеоперационной эмпиемы плевры обеих групп, у 7 в анамнезе была операция в объеме лобэктомии (4 пациента в первой группе и 3 пациентов во второй группе) и у 2 резекция легкого. В первой группе (ФК) количество пациентов с послеоперационным характером эмпиемы плевры составило (4/58=) 6,9%, из них верхняя лобэктомия в анамнезе была в (2/58=) 3,45%, нижняя лобэктомия в (2/58=) 3,45%. Во второй группе (ББ) количество пациентов с послеоперационным характером эмпиемы плевры составило (5/71=) 7,05%, из них нижняя лобэктомия в анамнезе была в (3/71=) 4,23%, резекция легкого в (2/71=) 2,82%. По этому параметру обе группы также не имели статистически значимых отличий, ( $\chi^2=4,13$ ,  $p=0,25$ ).

По степени распространенности эмпиемы плевры обе группы также не имели статистически значимых отличий: в первой группе (ФК) отграниченная эмпиема плевры составила (38/58=) 65,52%, субтотальная эмпиема плевры (14/58=) 24,14%, тотальная эмпиема плевры (6/58=) 10,35%. Во второй группе (ББ) отграниченная эмпиема плевры составила (44/71=) 61,97%, субтотальная эмпиема плевры (19/71=) 26,76%, тотальная эмпиема плевры (8/71=) 11,27% ( $\chi^2=0,17$ ,  $p=0,92$ ).

По количеству свищевых отверстий обе группы не имели статистически значимых отличий. В первой группе (ФК) одиночный характер свища составил (52/58=) 89,66%, множественный (6/58=) 10,35%. Во второй группе (ББ) одиночный характер свища составил (63/71=) 88,73%, множественный (8/71=) 11,27% ( $\chi^2=2.049e-30$ ,  $p=1$ ).

По диаметру свищевого отверстия обе группы не имели статистически значимых отличий, в обеих группах отмечалась преобладание свищей малого диаметра (до 2 мм). В первой группе (ФК) диаметр свища до 2 мм составил (47/58=) 81,03%, от 2 до 4 мм (10/58=) 17,24%, больше 4 мм (1/58=) 1,72%. Во второй группе (ББ) диаметр свища до 2 мм составил (55/71=) 77,47%, от 2 до 4 мм (10/71=) 14,09%, больше 4 мм (6/71=) 8,45% ( $\chi^2=2,92$ ,  $p=0,23$ ).

Таким образом, на основании представленных результатов можно заключить, что группы сравнения были абсолютно сопоставимы по всем исходным параметрам.

В своей работе мы использовали фибриновый клей, изготовленный с помощью системы Vivostat, представляющей собой автоматизированное устройство для периоперационного приготовления аутологичного фибринового герметика позволяющее получить продукт, обладающий превосходными эластичными свойствами, кроме этого 50% его рассасывается в течение 5 дней [40, 60, 128].

Биологические свойства фибринового клея были многократно изучены при целом ряде заболеваний в различных областях хирургии. Биологический стимулятор репарации тканей (фибриновый клей) за счет содержащихся в составе активных соединений, способных воздействовать на активацию клеток, все этапы иммунобиологических реакций и оказывать прямое воздействие на функциональную активность клеток, является по своей сути мощным стимулятором репарации, а также проводником к зоне деструкции иммунорегуляторных агентов [49, 51].

В ходе исследования мы использовали общепринятые схемы лечения в рамках национальных клинических рекомендаций, кроме этого был разработан и внедрен в клиническую практику оригинальный способ закрытия бронхоплевральной свищей, заключающийся во внутриведочной инъекции фибринового клея в зону бронхоплеврального свища. Что послужило основой патента (патент №2802125, опубл. 22.08.2023г.) [35].

Лечение бронхоплевральных свищей на фоне эмпиемы плевры во второй группе (ББ) проводили с использованием метода бронхоблокации по общепринятой методике в рамках проекта национальных клинических рекомендаций «эмпиема плевры» под редакцией Е.А. Корымасова, П.К. Яблонского, Е.Г. Соколович и др. [25]. Применение бронхоблокаторов в лечении эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом является перспективным и многообещающим методом лечения, однако имеет ряд ограничений, касающихся сроков нахождения бронхоблокатора. Рекомендуется устанавливать бронхоблокатор на срок, не более 3 недель, при более длительном нахождении бронхоблокатора возможно развитие осложнений [15, 21]. В частности, воспалительные осложнения в месте стояния бронхоблокатора, кровотечения,

стенозирование просвета бронха, прогрессирование гнойного процесса, ателектаз заблокированной части легкого. Кроме этого, довольно часто наблюдается, так называемое «ослизнение» бронхоблокатора и как следствие отсутствие герметизма заблокированного участка легкого [15, 21].

Оценку эффективности лечения проводили в раннем послеоперационном периоде по достижению стойкого герметизма по плевральному дренажу и полному расправлению легкого или исходу полости эмпиемы в щелевидную полость по результатам КТ ОГК.

Исходя из критериев оценки, в первой группе (ФК) полное расправление легкого наблюдали в (44/58=) 75,86%, частичное расправление с исходом эмпиемы в щелевидную полость наблюдали в (14/58=) 24,14%. Во второй группе (ББ) полное расправление легкого наблюдали в (45/71=) 63,38%, частичное расправление с исходом эмпиемы в щелевидную полость наблюдали в (12/71=) 16,9%, нерасправленное легкое наблюдали в (14/71=) 19,72% случаев.

В первой группе (ФК) осложнения I группы по классификации Clavien-Dindo составили (58/58=) 100%. Во второй группе (ББ) осложнения I группы по классификации Clavien-Dindo составили (70/71=) 98,59%, осложнения V группы по классификации Clavien-Dindo составили (1/71=) 1,41%. ( $\chi^2=8,43$ ,  $p=0,02$ ). В своем исследовании мы не видели осложнений, характерных для длительного стояния бронхоблокатора в бронхиальном дереве т.к., опираясь на мировой опыт и данные литературы, мы убрали бронхоблокатор не позднее 15-17 суток, не дожидаясь развития осложнений [15, 21].

Анализ результатов лечения по параметру «исход» показал: в первой группе (ФК) летальных исходов не было, все больные были выписаны с улучшением (58/58=) 100%. Во второй группе (ББ) был один летальный исход (1/71=) 1,41%, остальные больные были выписаны с улучшением (70/71=) 98,59%. В группе сочетания метода бронхоскопии и стимулятора репарации тканей наблюдался также один летальный исход (1/7=) 14,28%, остальные больные были выписаны с улучшением (6/7=) 85,7% ( $\chi^2=0,82$ ,  $p=0,36$ ). Средняя длительность госпитализации (койко-день) в обеих группах составила 12 дней.



Мы предполагали, что худшие результаты лечения будут в группе с ковид-ассоциированной эмпиемой плевры и группе послеоперационной эмпиемы, что обусловлено мощным системным поражающим действием вируса COVID-19 на организм, а также снижением иммунитета на фоне предшествующего оперативного вмешательства. Однако, сравнивая эффективность лечения обоих малоинвазивных хирургических методов лечения по такому параметру, как этиология эмпиемы плевры, мы не получили статистически значимых различий: в группе пациентов с ковид-ассоциированной эмпиемой эффективность составила (42/47=) 89,36%, в группе парапневмонической эмпиемы (67/73=) 91,78% ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,9$ ).

При увеличении длительности заболевания, эффективность лечения снижалась. Так при длительности заболевания больше 1 мес. эффективность составила (3/5=) 60%, при длительности заболевания до 1 мес., эффективность составила (106/120=) 88,33% ( $\chi^2=2,72$ ,  $p=0,1$ ). Таким образом, длительность заболевания являлась маркером ожидаемого снижения эффективности лечения, обусловленного истощением регенераторного потенциала организма на фоне длительно текущего гнойного воспаления.

Мы также не выявили статистически значимых различий при оценке такого параметра, как степень поражения легких у больных с ковид-ассоциированной эмпиемой плевры: при поражении легких КТ2 эффективность лечения составила (25/26=) 96,15%, у больных с поражением легких КТ3 (14/18=) 77,77%, у больных с поражением легких КТ4 (3/3=) 100% ( $\chi^2=4,95$ ,  $p=0,18$ ). Необходимо помнить, что эти результаты были получены при внутригрупповом анализе, проведенном среди больных переживших коронавирусную инфекцию. Таким образом, мы имели дело, с одной стороны с мощным системным поражающим действием вируса COVID-19, с другой стороны в исследование попадали только больные пережившие воздействие вируса COVID-19, т.е. больные с сохраненным репаративным потенциалом. Как показали результаты исследования, эффективность лечения этой подгруппы больных не зависела от степени поражения легких вирусом COVID-19 [55, 70, 104,121].

Не было статистически значимых различий и при оценке такого параметра, как сторона поражения: эффективность лечения у больных с поражением левого легкого составила (42/48=) 87,5%, у больных с поражением правого легкого (67/72=) 93,05% ( $X^2=0,51$ ,  $p=0,48$ ).

Статистически значимые различия получены при оценке такого параметра, как распространенность эмпиемы плевры: эффективность лечения больных с отграниченной эмпиемой плевры составила (73/74=) 98,64%; больных с субтотальной эмпиемой плевры составила (27/32=) 84,37%; больных с тотальной эмпиемой плевры (9/14=) 64,28% ( $X^2=18,88$ ,  $p<.001$ ).

Также отмечено наличие статистически значимых различий при оценке характера свищевого отверстия: эффективность лечения больных с одиночным свищом составила (99/106=) 93,39%; больных с множественным свищом (10/14=) 71,43% ( $X^2=4,77$ ,  $p=0,03$ ); а также диаметра свища: эффективность лечения больных с диаметром свища до 2 мм составила (91/93=) 97,85%; больных с диаметром свища от 2 до 4 мм (16/20=) 80%; больных с диаметром свища больше 4 мм (2/7=) 28,57% ( $X^2=40,91$ ,  $p<.001$ ).

Статистически значимые различия получены при оценке метода лечения: эффективность лечения больных с использованием фибринового клея (первая группа) составила (54/54=) 100%; больных с использованием бронхоблокации (вторая группа) (55/66=) 83,3% ( $X^2=8,01$ ,  $p=0,01$ ). Необходимо подчеркнуть, что лечение больных первой группы (ФК) было основано на биологической стимуляции репарации тканей за счет применения фибринового клея, полученного методом криопреципитации.

Таким образом, закрытие свищевого хода- краеугольный вопрос лечения эмпиемы плевры любой этиологии, достигался с помощью фибринового клея, выступающего не в роли герметика, а как стимулирующего фактора регенерации собственных тканей, значительно ускорившего процессы репарации, что и служило основным фактором заживления бронхоплеврального свища. Важным моментом является тот факт, что биологический стимулятор являлся аутологичным, т.е. идентичным по структуре с собственными тканями организма и полностью

лишенным таких недостатков, как возникновение инфекционных осложнений, аллергических реакций и др.

Кроме этого, важно отметить, что 100% эффективность в группе больных, пролеченных с использованием фибринового клея, является «условной», т.к. 7 больным при сохранении сброса воздуха по дренажу более 5 суток был установлен бронхоблокатор. Все эти больные были соматически отягощенными, с множественными бронхоплевральными свищами и со свищами больше 2 мм в диаметре, что свидетельствует о снижении репаративного потенциала [58]. Поэтому, мы не дожидались истощения организма, исследуя пределы возможностей метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей, а использовали весь имеющийся арсенал методов, направленных на возможно скорейшее изолирование полости эмпиемы от бронхиального дерева. Результаты лечения этих больных рассмотрены отдельно.

В ходе исследования, 7 больным, лечение которых основывалось на использовании метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей, дополнительно устанавливали бронхоблокатор, в связи с сохранением поступления воздуха по дренажу в течение 5 дней. Из них у 2 была ковид-ассоциированная эмпиема плевры у 3 парапневмоническая и у 2 послеоперационная. Все эти больные были соматически отягощенными, с множественными бронхоплевральными свищами и со свищами больше 2 мм в диаметре, что свидетельствует о снижении способности к заживлению. Принимая во внимание риски развития неблагоприятного исхода, мы не дожидались истощения организма, исследуя пределы возможностей метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей, а использовали весь имеющийся арсенал методов, направленных на возможно скорейшее изолирование полости эмпиемы от бронхиального дерева.

По степени расправления легкого больные группы сочетанного применения метода биологической стимуляции репарации тканей (фибриновый клей) и метода бронхоблокации распределились следующим образом: формирование щелевидной полости наблюдалась в (6/7=) 85,71%, нерасправленное легкое в (1/7=) 14,29%.

Таким образом, эффективность лечения больные с комплексным подходом в лечении (фибриновый клей+ бронхоблокация) составила (6/7=) 85,71%. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на значительное снижение репаративного потенциала этой категории больных, нам удалось закрыть бронхоплевральный свищ в 85,7% случаев, именно благодаря использованию биологического стимулятора репарации тканей, который значительно расширил возможности и увеличил эффективность метода бронхоблокации.

По итогам мультифакторного анализа можно заключить, что на успех лечения статистически значимо влияют: метод лечения, распространенность эмпиемы плевры, характер и диаметр свищевого отверстия. Т.е. факторы, влияющие на скорость истощения организма в его способности противостоять развитию гнойно-деструктивного процесса.

Обобщенное сравнение эффективности закрытия бронхоплеврального свища при различных методах лечения (см. таблицу 44) показало, что 100% эффективность закрытия бронхоплеврального свища наблюдалась в группе, где применялся фибриновый клей; в группе где применялась бронхоблокация эффективность составила 80,3%; в группе, где применялось сочетание методов лечения (ФК+ББ) эффективность составила 85,7%. Таким образом использование фибринового клея значительно увеличивает эффективность метода бронхоблокации.

Таблица 44 – Сравнение эффективности различных методов закрытия бронхоплеврального свища

Метод лечения	Эффективность		
		Эффективно	Неэффективно
ФК	Количество	(58/58=) 100%	(0/58=) 0%
ББ	Количество	(57/71=) 80,3%	(14/71=) 19,7%
ФК+ББ	Количество	(6/7=) 85,7%	(1/7=) 14,3%

Сравнение эффективности закрытия бронхоплевральных свищей на основе данных литературы с собственными данными приведен в таблице 45 [9, 13, 20, 41, 85, 86, 95, 109, 126, 127, 131, 134, 136]. Как наглядно видно, мы не были единственными авторами, использовавшими фибриновый клей для закрытия бронхоплевральных свищей. В подавляющем большинстве случаев в литературе описаны единичные случаи закрытия бронхоплевральных свищей с использованием фибринового клея, исключение составляет публикация В. Егорова, 2015, приводящего данные 10 случаев закрытия бронхоплеврального свища после пневмонэктомии с 80% эффективностью [36].

По данным литературы, настоящее исследование обладает наибольшим числом наблюдений закрытия бронхоплеврального свища на фоне эмпиемы плевры с использованием фибринового клея. Эффективность лечения больных второй группе согласуется с данными литературы. Вместе с тем, необходимо упомянуть, что у всех больных, вошедших в исследование, процесс закрытия бронхоплеврального свища проходил на фоне эмпиемы плевры. В этом отношении особенно интересны результаты, полученные в группе с истощением способности организма к регенерации (фибриновый клей+ бронхоблокация). Проводя сравнение с результатами других авторов, наша методика оказалась эффективнее методов, применяемых в большинстве публикаций на эту тему [9, 12, 13, 30, 58, 63, 69, 79, 81, 89, 101, 131, 135].

Таблица 45 – Сравнение эффективности закрытия бронхоплевральных свищей по данным литературы с собственными данными

Автор, год публикации	Количество наблюдений	Метод закрытия свища	Этиология	Эффективность, %
Kazuhiro Imai, 2010	1	ФК+ сетка из полигликолевой кислоты	После лобэктомии	100
Y. El-Sameed, 2012	4	ББ	Пневмоторакс, туберкулез, пневмонэктомия	100

Продолжение таблицы 45

Keidai Ishikawa, 2013	4	ФК+ коллагеновая губка	После лобэктомии (3), пневмонэктомии (1)	75
А. А. Дударев, 2013	43	ББ	Нет данных	46,5
В. Ю. Матвеев, 2015	139	ББ, лазеротерапия	Неспецифическая эмпиема плевры	84,3
В. И. Егоров, 2015	10	ФК	После пневмонэктомии	80
J. Prudencio, 2016	2	аутологичные стволовые клетки, полученные из жировой ткани	После пневмонэктомии, лобэктомии	100
Е. А. Дробязгин, 2017	76	ББ	Послеоперационная, пневмония на фоне ВИЧ(3)	Больше 80
И. Я. Мотус, 2018	8	Atrial Septal Defect- окклюдер	После пневмонэктомии	87,5
D. Tchkonja 2020	30	ББ	Нет данных	93.3
Е. А. Дробязгин, 2020	115	ББ	Послеоперационная, острые и хр. гнойно- деструктивные заболевания легких	Больше 70%
А. Ualikhanov, 2020	1	окклюдер	После пневмонэктомии	100
Takahito Nakano, 2021	1	Endobronchial Watanabe- Spigots	(COVID-19) pneumonia	100
А. В. Никулин, 2022	1	ФК	После лобэктомии	100
David Yurui Lim, 2022	7	ФК (2), цианакрилатны й клей (4), сочетание (1)	Неспецифическая, послеоперационная	100

Продолжение таблицы 45

<b>Собственные данные</b>	<b>58</b>	<b>ФК</b>	<b>Парапневмоническая (34), ковид-ассоциированная (20), послеоперационная (4)</b>	<b>100</b>
<b>Собственные данные</b>	<b>71</b>	<b>ББ</b>	<b>Парапневмоническая (39), ковид-ассоциированная (27), послеоперационная (5)</b>	<b>80,3</b>
<b>Собственные данные</b>	<b>7</b>	<b>ФК+ББ</b>	<b>Парапневмоническая (3), ковид-ассоциированная (2), послеоперационная (2)</b>	<b>85,7</b>

На основании данных, полученных в результате нашего исследования, а также, опираясь на данные литературы, нами была выработана персонифицированная лечебная тактика, в основу которого был положен принцип доказательной медицины. Факторы, достоверно оказывающие влияние на эффективность лечения, послужили фундаментом данной тактики (см. рисунок 37). Другими словами, в основе нашей тактики лежит репаративный потенциал больного (который оценивался на основе косвенных признаков, таких как диаметр свищевого отверстия, множественность свища, распространенность эмпиемы плевры и т.д.), причем имеются статистически значимые различия в эффективности лечения в зависимости от степени выраженности репаративного потенциала.

Кроме этого, сочетанное использование методов бронхоблокации и внутрилегочного введения биологического стимулятора репарации тканей в область свищевого отверстия, в рамках персонифицированной лечебной тактики, позволяет значительно расширить возможности и увеличить эффективность метода бронхоблокации за счет сокращения времени нахождения бронхоблокатора в бронхиальном дереве. Что позволяет избежать характерных осложнений и добиться эффективного заживления свищевого отверстия именно благодаря использованию биологического стимулятора репарации тканей.

При сохраненном репаративном потенциале (парапневмоническая, отграниченная эмпиема плевры, малый диаметр свища до 2мм, одиночный свищ), по нашему мнению, оптимальным методом закрытия бронхоплеврального свища является бронхоблокация.

В случае снижения репаративного потенциала, проявлением которого является распространенность эмпиемы, диаметр свища до 4 мм; а также при послеоперационной и ковид-ассоциированной этиологии эмпиемы плевры в связи с техническими сложностями постановки бронхоблокатора и системной поражающей способностью коронавирусной инфекции, по нашему мнению, оптимальным методом закрытия бронхоплеврального свища является метод внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей.

При истощении потенциала к репарации, множественных бронхоплевральных свищах, тотальной эмпиеме плевры вне зависимости от ее этиологии, свищах диаметром больше 4 мм, наличии соматически отягощенного анамнеза, по нашему мнению, оптимальным методом закрытия бронхоплеврального свища будет являться сочетание методов бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей.





Рисунок 37 – Персонифицированная тактика хирургического лечения больных с эмпиемой плевры, осложненной бронхоплевральным свищом

## ВЫВОДЫ

1. На эффективность лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом статистически значимо оказывают влияние: распространенность эмпиемы, диаметр свища, количество свищей и метод лечения. Этиология эмпиемы плевры не влияет на эффективность лечения.

2. Эффективность малоинвазивного хирургического метода лечения с использованием фибринового клея в лечении больных эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом достигает 100% при сохраненном репаративном потенциале и снижается по мере увеличения распространенности эмпиемы плевры, увеличения диаметра и количества бронхиальных свищей

3. Показанием к использованию малоинвазивного хирургического метода лечения с использованием фибринового клея является заведомое снижение пластических резервов организма, проявлением которого является субтотальная эмпиема, ограниченная эмпиема при диаметре свища до 4 мм; а также при послеоперационной и ковид-ассоциированной эмпиеме плевры

4. Сочетание малоинвазивных хирургических методов лечения (применение фибринового клея и метода бронхоблокации) в лечении больных эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом позволяет увеличить эффективность бронхоблокации и предупредить развитие осложнений, характерных для длительного нахождения обтуратора в бронхиальном дереве

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение метода бронхоблокации в лечении эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом показано при сохраненном репаративном потенциале (парапневмоническая отграниченная эмпиема плевры, диаметр свища до 2мм, одиночный свищ).

2. Применение метода, основанного на внутрилегочном введении биологического стимулятора репарации тканей (фибринового клея) в лечении эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом показано при снижении репаративного потенциала, проявлением которого является субтотальная эмпиема, отграниченная эмпиема при диаметре свища до 4 мм; а также при послеоперационной и ковид-ассоциированной эмпиеме плевры.

3. При истощении потенциала к репарации, множественных бронхоплевральных свищах, тотальной эмпиеме плевры вне зависимости от ее этиологии, свищах диаметром больше 4 мм, соматически отягощенных больных, по нашему мнению, оптимальным методом закрытия бронхоплеврального свища будет являться сочетание методов бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19, SARS-CoV-2 - вирус ковид-19

EWS (от англ. endobronchial Watanabe spigots) – эндобронхиальные патрубki Ватанабе

PGA (от англ. Polyglycolic Acid) –полигликсовая кислота

SAPS (от англ. Simplified Acute Physiology Score) - шкала оценки физиологических расстройств

ББ- бронхоблокация

Вакуумная терапия «отрицательным» давлением (NPWT «negative pressure wound therapy»)

ГКБ- городская клиническая больница

ДЗМ- департамент здравоохранения Москвы

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

КТ-1-2-3 – степень поражения легких у больных с ковид-ассоциированной пневмонией

МСКТ - Мультиспиральная компьютерная томография

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОРДС -острый респираторный дистресс-синдром

СМП – скорая медицинская помощь

ФК- фибриновый клей

ХОБЛ –хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС –центральная нервная система

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абсцесс и гангрена легкого: эволюция методов лечения / О. О. Ясногородский, В. К. Гостищев, А. М. Шулутко [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 150–158.
2. Амарантов, Д. Г. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение эмпиемы плевры. Современные представления (Обзор литературы) / Д. Г. Амарантов, А. В. Хоринко, П. В. Косарева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – № 3. – С. 61–74.
3. Антибиотикорезистентность возбудителей эмпиемы плевры / К. М. Кубраков, С. А. Абодовский, Ю. С. Подолинский [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 54–62.
4. Бойцова, Ю. А. Клиническое использование prwt-терапии в лечении остаточных полостей хронической эмпиемы плевры / Ю. А. Бойцова // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 41, № 2. – С. 74–77.
5. Воеводина, А. А. Хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита, осложненного гастрокардиальным синдромом : специальность 3.1.9. «Хирургия» : дис. ... канд. мед. наук / Воеводина Анна Александровна ; Первый московский Государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства Здравоохранения РФ. – Москва, 2022. – 185 с.
6. Возможности применения фибринового клея при лечении свищей прямой кишки / С. А. Фролов, А. М. Кузьминов, Д. В. Вышегородцев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 31–35.
7. Гатаулин, И. Г. Эффективность и непосредственные результаты радикальной простатэктомии с применением фибринового клея при хирургическом лечении рака предстательной железы / И. Г. Гатаулин, Г. Т. Басиашвили // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 157.
8. Грицута, А. Ю. Дифференцированная тактика хирургического лечения послеоперационной хронической эмпиемы плевры : дис. ... канд. мед. наук :

специальность 14.01.17 «Хирургия» / Грицута Андрей Юрьевич ; Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Министерства здравоохранения РФ. – Москва, 2019. – 110 с.

9. 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. 49–57.
10. Зюрина, Ю. В. Поиск путей предупреждения несостоятельности швов культи бронха / Ю. В. Зюрина, Р. А. Сулиманов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 51–54.
11. Исмаилов, Д. А. Основные механизмы развития острой послеоперационной эмпиемы плевры и пути их профилактики / Д. А. Исмаилов, Г. Л. Пахомов, Р. Я. Хаялиев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 108–115.
12. Казарезов, О. В. Использование методики lift в лечении прямокишечных свищей / О. В. Казарезов, Н. Н. Коротких // Колопроктология. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 17.
13. Клапанная бронхоблокация при лечении бронхоплевральных свищей / Е. А. Дробязгин, Ю. В. Чикинев, К. Н. Щербина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 6 (118). – С. 110–113.
14. Колбашова, Ю. Н. Применение видеоторакоскопии в лечении эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами / Ю. Н. Колбашова, С. В. Познанский, Р. М. Евтихов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 77–78.
15. Комплексное хирургическое лечение неспецифической острой эмпиемы плевры с бронхоплевральными свищами / А. В. Кутергин, И. В. Швецов, Борщев С. В. [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 19–20.
16. Косарева, П. В. Перспективные направления в изучении патогенеза эмпиемы плевры / П. В. Косарева, А. В. Хоринко, Д. Г. Амарантов // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 345–351.

17. Лищенко, В. В. Профилактика несостоятельности культи бронха и бронхиальных свищей после пневмонэктомии / В. В. Лищенко // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 2. – С. 69–74.
18. Лукомский, Г. И. Неспецифические эмпиемы плевры / Г. И. Лукомский. – Москва : Медицина, 1976. – 286 с.
19. Матвеев, В. Ю. Видеоторакоскопия в хирургическом лечении эмпиемы плевры / В. Ю. Матвеев, Р. М. Хасанов // Практическая медицина. – 2012. – Т. 1, № 8 (64). – С. 23–27.
20. Матвеев, В. Ю. Оптимизация метода временной обтурации бронхов в комплексном лечении больных эмпиемой плевры с бронхоплевральными свищами / В. Ю. Матвеев, Р. М. Хасанов, А. В. Бондарев // Практическая медицина. – 2015. – № 4–1 (89). – С. 117–122.
21. Метод временной окклюзии бронхов и его эффективность у больных эмпиемой плевры с бронхоплевральными свищами / В. Ю. Матвеев, Р. М. Хасанов, А. В. Бондарев, Л. Ю. Кулагина // Практическая медицина. – 2015. – № 4-1 (89). – С. 123–128.
22. Морфофункциональная характеристика экспериментальной модели ограниченной хронической эмпиемы плевры и особенности репаративного гистогенеза при ликвидации полости путем имплантации композитного материала / Х. Б. М. Мухаммедов, Н. Н. Шевлюк, А. А. Третьяков [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 149–153.
23. Мотус, И. Я. Лечение бронхиальных свищей. Выход найден? / И. Я. Мотус, А. В. Баженов // Хирургия. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 33–37.
24. Набиева, Э. Р. Фибриновый клей как перспективный метод лечения при протезирующей герниопластике / Э. Р. Набиева, Е. Р. Якупова // Устойчивое развитие науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 279–284.
25. Национальные клинические рекомендации «Эмпиема плевры» // Ассоциация торакальных хирургов России : сайт. – URL: [https://www.thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-эмпиемы-плевры-\\_ПРОЕКТ\\_.pdf](https://www.thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-эмпиемы-плевры-_ПРОЕКТ_.pdf) (дата обращения: 25.12.2022).

26. Несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза у пациентов с кардиоэзофагеальным раком / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, В. В. Левкин [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 16–23.
27. Однопортовые торакоскопические программированные санации и миниторакостомия с вакуум-терапией в лечении эмпиемы плевры / Б. Г. Барский, К. Г. Жестков, В. М. Косаченко [и др.] // Высокотехнологическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 30–39.
28. Оментопластика как метод профилактики и лечения несостоятельности культи правого главного бронха и трахеобронхиального (трахеотрахеального) анастомоза / П. К. Яблонский, И. В. Мосин, А. Б. Сангинов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2014. – № 2 (59). – С. 25–29.
29. Патент № 2269940 Российская Федерация, МПК А61В 17/00(2006.01), А61В 17/94(2006.01), А61В 1/267(2006.01), А61L 24/00(2006.01), А61М 25/06(2006.01). Способ селективной пломбировки бронхоплевральных свищей : № 2003129735/14 : заявл. 06.10.2003 : опубл. 20.02.2006 / Левченко Е. В., Рыбас А. Н. – 6 с. : ил. - Текст : непосредственный.
30. Патент № 2627292 Российская Федерация, МПК А61В 17/24(2006.01). Способ хирургического лечения бронхиального свища после операции по поводу туберкулеза легких : № 2016125466 : заявл. 24.06.2016 : опубл. 04.08.2017 / Баженов А. В., Мотус И. Я. – 8 с. : ил. - Текст : непосредственный.
31. Патент № 2691323 Российская Федерация, МПК А61В 17/00(2006.01), А61К 35/12(2015.01), А61Р 41/00(2006.01). Способ лечения бронхиальных свищей, возникших после резекционных операций на легких : N 2018115469 : заявл. 24.04.2018 : опубл. 11.06.2019 / Порханов В. А., Поляков И. С. – 11 с. : ил. - Текст : непосредственный.
32. Патент № 2699210 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ лечения бронхоплевральных свищей при легочно-плевральных формах острой гнойной деструктивной пневмонии у детей : № 2018119248 : заявл. 24.05.2018 : опубл. 03.09.2019 / Бабич И. И., Новошинов Г. В., Мельников Ю. Н. – 5 с. : ил. - Текст : непосредственный.



33. Патент № 2766521 Российская Федерация, МПК А61В 17/00(2006.01), А61М 1/00(2006.01), А61В 10/04(2006.01). СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ : N 2021116384 : заявл. 07.06.2021 : опубл. 15.03.2022 / Луцевич О. Э., Галлямов Э. А. – 12 с. : ил. - Текст : непосредственный.
34. Патент № 2799246 Российская Федерация, МПК А61В 17/24 (2006.01), А61М 1/00 (2006.01), А61В 10/04 (2006.01). Способ хирургического лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральным свищом : № 2022127937 : заявл. 28.10.2022 : опубл. 04.07.2023 / Никулин А. В., Хоробрых Т. В. – 6 с. : ил. - Текст : непосредственный.
35. Патент № 2802125 Российская Федерация, МПК А61В 17/94 (2006.01), А61В 1/267 (2006.01), А61L 24/00 (2006.01), А61L 33/00 (2006.01), А61К 33/18 (2006.01), А61К 33/20 (2006.01), А61К 35/16 (2015.01), А61Р 11/00 (2006.01). Способ оперативного лечения эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом : № 2022127913 : заявл. 27.10.2022 : опубл. 22.08.2023 / Никулин А. В., Хоробрых Т. В. – 8 с. : ил. - Текст : непосредственный.
36. Первый опыт применения клеточных технологий в торакальной хирургии / В.И. Егоров, П.М. Ионов, Ю.В. Юркевич [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. –Т. 7. – №2. – С. 7–13
37. Первый опыт применения фибринового клея при хирургическом лечении прямокишечных свищей / В. Н. Эктов, Р. В. Попов, Н. Н. Коротких, Е. А. Воллис // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – № 3. – С. 271–272.
38. Применение ксеноперикарда в сочетании с npwt (negative pressure wound therapy) в лечении распространенной эмпиемы плевры с бронхоплевральным свищом (клиническое наблюдение) / Э. А. Галлямов, А. И. Сурков, А. В. Никулин [и др.] // Хирургическая практика. – 2022. – № 2. – С. 75–83.
39. Применение программированной торакоскопии в лечении неспецифической эмпиемы плевры / А. А. Дударев, А. М. Сухоруков, В. А. Большаков, В. А. Дударев // Академический журнал Западной Сибири. – 2010. – № 4. – С. 12–13.

40. Применение системы vivostat как метода профилактики несостоятельности анастомоза после низкой передней резекции прямой кишки. Клинический случай / М. А. Агапов, Д. Р. Маркарьян, Т. Н. Гарманова [и др.] // Хирургическая практика. – 2022. – № 2. – С. 84–92.
41. Применение фибринового клея в лечении несостоятельности культи бронха после нижней лобэктомии справа (клиническое наблюдение) / Э. А. Галлямов, А. В. Никулин, Г. И. Дидуев [и др.] // Хирургическая практика. – 2022. – № 3. – С. 49–55.
42. Применение фибринового клея для герметизации пиелоуретероанастомозов в эксперименте / В. Н. Павлов, А. А. Измайлов, И. М. Зайтов, Р. И. Сафиуллин // Вестник Башкирского университета. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 42–43.
43. Применение фибринового клея как стимулятора репарации при лечении больных с несформированными кишечными свищами / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, О. В. Ищенко, О. С. Васнев // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 3. – С. 21–28.
44. Результаты использования фибринового клея при оперативном лечении стриктур уретры / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Живов, М.-Р. М. Исмаилов, М. Р. Багаудинов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 1. – С. 36–39.
45. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности / Ю. С. Кудрявцев, М. М. Берегов, А. Б. Бердалин, В. Г. Лелюк // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 296–303.
46. Хирургические аспекты лечения хилоторакса (Клинические наблюдения и обзор литературы) / Э. А. Галлямов, А. И. Романихин, А. В. Никулин [и др.] // Хирургическая практика. – 2022. – № 4. – С. 61–69.
47. Хирургическое лечение бронхоплевральных свищей на фоне эмпиемы плевры / Э. А. Галлямов, А. В. Никулин, Дидуев Г.И. [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022; 15: 4: 306–313.

48. Цигельник, А. М. Лапароскопическая спленэктомия при абсцессах селезенки, вызванных инфекционным эндокардитом / А. М. Цигельник, Н. А. Микушина // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2007. – № 4S. – С. 193.
49. Черноусов, А. Ф. Стимуляция регенерации печени у больных циррозом : руководство для врачей / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Р. В. Карпова. – Москва : Практическая медицина, 2017. – 136 с.
50. Черноусов, А. Ф. Фибриновый клей в абдоминальной хирургии : монография / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, А. М. Хаджибаев. – Ташкент : Мехридаре, 2007. – 240 с.
51. Эволюция методов комплексного лечения больных с неспецифической эмпиемой плевры / О. О. Ясногородский, А. М. Шулутко, Т. П. Пинчук [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2017. – № 4. – С. 24–29.
52. Эктов, В. Н. Возможности улучшения результатов хирургического лечения прямокишечных свищей с использованием фибринового клея / В. Н. Эктов, Р. В. Попов, Е. А. Воллис // *Колопроктология*. – 2013. – № 2. – С. 44–49.
53. Эктов, В. Н. Технические особенности хирургического лечения прямокишечных свищей с применением фибринового клея / В. Н. Эктов, Р. В. Попов, Е. А. Воллис // *Колопроктология*. – 2014. – № S3. – С. 45–45а.
54. Эффективность вакуумной терапии в этапном лечении хронических эмпием плевры / А. А. Татур, М. А. Куптель, А. И. Протасевич [и др.] // *Медицинский журнал*. – 2019. – № 4 (70). – С. 109–114.
55. A 31-year-old man with COVID-19-associated empyema and lupus anticoagulant / K. Yarlagadda, K. Mi, S. Sendil [et al.] // *The American Journal of Case Reports*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1–5.
56. A case of successful therapy by intrapleural injection of fibrin glue for chylothorax after lung transplantation for lymphangiomyomatosis / H. Oishi, Y. Hoshikawa, T. Sado [et al.] // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 40–44.
57. A meta-analysis of the impact of bronchial stump coverage on the risk of bronchopleural fistula after pneumonectomy / M. D. Maioa, F. Perronea, C. Deschampsb,

- G. Roccoc // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2015. – Vol. 48, № 2. – P. 196–200.
58. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
59. A predictive score for bronchopleural fistula established using the French database Epithor / A. Pforr, P.-B. Pages, J.-M. Baste [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 101, № 1. – P. 287–293.
60. A prospective, randomized trial comparing BioGlue and Vivostat for the control of alveolar air leak / E. Belcher, M. Dusmet, S. Jordan [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2010. – Vol. 140, № 1. – P. 32–38.
61. 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. – P. 463–467.
62. Aboudara, M. Update in the management of pleural effusions / M. Aboudara, F. Maldonado // *Medical Clinics*. – 2019. – Vol. 103, № 3. – P. 475–485.
63. Allama, A. M. Using tissue glues for decreasing alveolar air leak in thoracic surgery / A. M. Allama, M. E. A. Elaziz // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2019. – Vol. 27, № 5. – P. 369–373.
64. An atypical complicated left-sided bronchopleural fistula presenting more than seven months after lobectomy / T. J. Fishman, J. K. Salabei, C. M. Zadeh [et al.] // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2020. – Vol. 30. – P. 101056.
65. Analysis of risk factors in the development of bronchopleural fistula after major anatomic lung resection: experience of a single centre / D. Nachira, M. Chiappetta, L. Fuso [et al.] // *ANZ journal of surgery*. – 2018. – Vol. 88, № 4. – P. 322–326.
66. Application of biological tissue repair stimulator and sealants in surgical treatment of bronchopleural fistulas / E. A. Galliamov , A.V. Nikulin , T.V. Khorobrykh [и др.] // *Georgian medical news*. – 2022. – No 12 (333) 2022. – C. 22–27.

67. 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*. – 2019. – Vol. 69, № 5. – P. 466–469.
68. Autologous fibrin sealant reduces the incidence of prolonged air leak and duration of chest tube drainage after lung volume reduction surgery: a prospective randomized blinded study / C. Moser, I. Opitz, W. Zhai [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 136, № 4. – P. 843–849.
69. Bronchial closure methods and risks for bronchopleural fistula in pulmonary resections: how a surgeon may choose the optimum method? / A. Ucveta, S. Gursoya, S. Sirzaia [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 558–562.
70. Bronchopleural fistula and bilateral pneumothorax in a patient with COVID-19 / S. Shah, P. Mandal, R. Chamlagain [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 3–5.
71. Bronchopleural fistula as a complication in a COVID-19 patient managed with endobronchial valves / S. Shah, P. Mandal, R. Chamlagain [et al.] // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. – 2021. – Vol. 9. – P. 1–2.
72. Case report of a saga of post-COVID-19 complications / S. D. Kamath, B. Sharma, J. K. Laik [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 1–10.
73. Closure of a Broncho-pleural Fistula Using an Atrial Septal Defect Occluder / T. Pasley, P. N. Ruygrok, N. Kang [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 92–95.
74. Closure of a post-transplant bronchial dehiscence with endobronchial fibrin sealant / B. W. Luna, L. Paoletti, C. E. Denlinger [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2018. – Vol. 106, № 4. – P. 193–195.
75. Closure of lung leaks by fibrin gluing. Experimental investigations and clinical experience / R. Turk, J. W. Weidringer, W. Harte, G. Blumel // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 1983. – Vol. 31, № 3. – P. 185–186.

76. Combined intrapleural and intrabronchial injection of fibrin glue for closing alveolar pleural fistula: a case report / A. Fiorelli, I. Odierna, D. Scarano [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 1–4.
77. Conservative management of empyema-complicated post-lobectomy bronchopleural fistulas: experience of consecutive 13 cases in 9 years / R. Mao, P.-Q. Ying, D. Xie [et al.] // *Journal of thoracic disease*. – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 1577.
78. Continuous pleural lavage may decrease postoperative morbidity in patients undergoing thoracotomy for stage 2 thoracic empyema / A. Mennander, J. Laurikka, P. Kuukasjarvi, M. Tarkka // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 32–34.
79. COVID-19's impact on lung tissue: A case report / C. Crudeli, B. Zilberman, J. Williams [et al.] // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2022. – Vol. 92. – P. 14.
80. Das, N. N. Surgical outcome of empyema thoracis patients with special correlation to pre-operative contrast-enhanced computerized tomography (CECT) thorax morphometry / N. N. Das, S. Lakhotia, A. Verma // *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 37. – P. 164–174.
81. Development of an effective method utilizing fibrin glue to repair pleural defects in an ex-vivo pig model / N. Kondo, Y. Takegawa, M. Hashimoto [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 1–5.
82. Efficacy of a sheet combined with fibrin glue in repair of pleural defect at the early phase after lung surgery in a canine model / T. Sakai, N. Matsutani, E. Kanai [et al.] // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2018. – Vol. 66. – P. 103–107.
83. Empyema management: twelve years' experience since the introduction of video-assisted thoracoscopic surgery / K. Bailey, J. Bass, S. Rubin [et al.] // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 1–5
84. Empyema with multiple bronchopleural fistulae improved by bronchial occlusion using an endobronchial watanabe spigot with the push and slide method / Y. Maki, Y. Fujikura, Y. Tagami [et al.] // *Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 58, № 9. – P. 1315–1319.

85. Endobronchial closure of a bronchopleural fistula using a fibrin glue-coated collagen patch and fibrin glue / K. Ishikawa, T. Kato, M. Aragaki [et al.] // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 423–427.
86. Endobronchial valves in the management of broncho-pleural and alveolo-pleural fistulae / Y. El-Sameed, A. Waness, I. Al Shamsi, A. C. Mehta // *Lung*. – 2012. – Vol. 190. – P. 347–351.
87. Feasibility of autologous fibrin glue in general thoracic surgery / M. Kawashima, T. Kohno, S. Fujimori [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 484.
88. Fibrin glue-induced eosinophilic pleural effusion after pulmonary resection: A case report / N. Kawamoto, R. Okita, M. Okada [et al.] // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2021. – Vol. 85. – P. 106239.
89. Fibrin patch influences the expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and nuclear factor- $\kappa$ Bp65 factors on ischemic intestinal anastomosis / C. García-Va'squez, M. J. Fernández-Acenero, S. G. Gomez-Heras, C. Pastor // *Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 243, № 10. – P. 803–808.
90. Fibrin seal application. Clinical experience / H. Meisner, E. Struck, P. Schmidt-Habelmann, F. Sebening // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 1982. – Vol. 30, № 4. – P. 232–233.
91. Fibrin seal-an alternative to suture repair in experimental pulmonary surgery / J. Bergsland, T. Kalmbach, D. Balu [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 1986. – Vol. 40, № 4. – P. 340–345.
92. Granulated sugar in the complex management of empyema from broncho-pleural fistula / L. Duranti, L. Tavecchio, G. Leuzzi, U. Pastorino // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 388–389.
93. Higuchi, M. Current status and prospect of medical and surgical management for thoracic empyema / M. Higuchi, H. Suzuki // *Curr Chall Thorac Surg*. – 2020. – Vol. 2. – P. 39.

94. Interventional closure of an unusual broncho-pleural fistula with superglue / V. Marwah, R. Choudhary, T. A. Kumar [et al.] // *Advances in Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 89, № 6. – P. 621–623.
95. Intrabronchial valves for air leaks after lobectomy, segmentectomy, and lung volume reduction surgery / M. Abu-Hijleh, K. Styrvoky, V. Anand [et al.] // *Lung*. – 2019. – Vol. 197. – P. 627–633.
96. Intrathoracic application of vacuum wound therapy following thoracic surgery / J. Groetzner, M. Holzer, D. Stockhausen [et al.] // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2009. – Vol. 57, № 7. – P. 417–420.
97. Is the flap reinforcement of the bronchial stump really necessary to prevent bronchial fistula? / F. Caushi, G. Qirjako, I. Skenduli // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2020. – Vol. 15. – P. 1–7.
98. Iwasaki, M. Negative-pressure wound therapy in combination with bronchial occlusion to treat bronchopleural fistula: a case report / M. Iwasaki, M. Shimomura, T. Ii // *Surgical Case Reports*. – 2021. – Vol. 7. – P. 1–5.
99. Jessen, C. Use of fibrin glue in thoracic surgery / C. Jessen, P. Sharma // *The Annals of thoracic surgery*. – 1985. – Vol. 39, № 6. – P. 521–524.
100. Karampinis, I. Successful treatment of a stage III pleural empyema following a COVID-19 infection / I. Karampinis, M. Likos-Corbett, S. Buderer // *Der Chirurg*. – 2021. – Vol. 92. – P. 134–136.
101. Kawai, H. Fibrin Glue-Minocycline Combination as a Sustained Release for the Prevention of Postoperative Alveolar Air Leak in Thoracoscopic Lung Resections / H. Kawai // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 2017. – Vol. 65, № 5. – P. 392–394.
102. Klopp, M. Pleuraempyem: Operative Therapie / M. Klopp, H. Dienemann // *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2005. – Vol. 130, № 10. – C. 530–533.
103. Lee, P. Empyema: A debilitating condition that warrants further research / P. Lee // *Respirology*. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 101–102.



104. Loculated empyema and SARS-CoV-2 infection: a report of two cases and review of the literature / S. Ayad, K. Gergis, S. Elkattawy [et al.] // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 8, № 7.
105. Low-voltage coagulation, polyglycolic acid sheets, and fibrin glue to control air leaks in lung surgery / N. Kawai, T. Kawaguchi, S. Suzuki [et al.] // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2017. – Vol. 65. – P. 705–709.
106. Management of bronchial stumps in anatomic lung segmentectomy / H. Oizumi, H. Kato, M. Endoh [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 101, № 6. – P. 2120–2124.
107. Management of pleural empyema in a 12-year-old obese patient with COVID-19: a pediatric case report / R. Abbasi, F. S. Javanmardi, A. Mokhtari [et al.] // *BMC pediatrics*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–6.
108. Negative pressure wound therapy for broncho-pleural fistula with collapsed lung / Y. Hirai, Y. Yamashita, H. Tazawa [et al.] // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 69. – P. 890–893.
109. Nonsurgical management of dynamic pneumatocele via endobronchial administration of fibrin sealant / T. Klouda, S. Gunnlaugsson, K. Shashi [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2021. – Vol. 56, № 10. – C. 3425–3428.
110. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells / J. D.-A. Á. Prudencio, A. B.-R. Yury, J. G. Sánchez-Girón [et al.] // *Cytotherapy*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 36–40.
111. Our experience of lung resection in patients who decline blood transfusion for religious reasons / H. Takagi, S. Muto, H. Yamaguchi [et al.] // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2021. – Vol. 69. – P. 1105–1111.
112. Placik, D. A. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia / D. A. Placik, W. L. Taylor, N. M. Wnuk // *Radiology case reports*. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. 2378–2381.
113. Pleural empyema associated with alveolar-pleural fistulas in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / D. Divisi, G. Zaccagna, C. Angeletti [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 1–7.

114. Pleural empyema in a patient with a perinephric abscess and diaphragmatic defect / P. S. C. Tan, A. Badiei, D. B. Fitzgerald [et al.] // *Respirology Case Reports*. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 1–3.
115. Postoperative air leak grading is useful to predict prolonged air leak after pulmonary lobectomy / S. G. Oh, Y. Jung, S. Jheon [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1–6.
116. Postoperative bronchial stump fistula after lobectomy: response to occlusion with polyglycolic acid mesh and fibrin glue via bronchoscopy / K. Imai, I. Matsuzaki, Y. Minamiya [et al.] // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2011. – Vol. 59. – P. 771–774.
117. Postpneumonectomy bronchopleural fistula: analysis of risk factors and the role of bronchial stump coverage / M. Mammana, G. Marulli, A. Zuin [et al.] // *Surgery today*. – 2020. – Vol. 50. – P. 114–122.
118. Respiratory functional outcomes improvement with intervention in chronic empyema thoracis: a retrospective analysis / S. Kumar, A. Kumar, A. K. Pal [et al.] // *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 35. – P. 36–40.
119. Risk assessments for broncho-pleural fistula and respiratory failure after lung cancer surgery by National Clinical Database Japan / S. Endo, N. Ikeda, T. Kondo [et al.] // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2019. – Vol. 67. – P. 297–305.
120. Routinary use of fibrin sealants to prevent prolonged air leak in thoracic surgery: our experience / D. Iadicola, E. M. Grutta, R. Gullo, G. Tomasello // *Il Giornale di Chirurgia-Journal of the Italian Surgical Association*. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 170–173.
121. Silalahi, T. D. A. Culture-negative pleural empyema after Coronavirus disease-19 resolution—A case report / T. D. A. Silalahi, C. S. Suwita // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2021. – Vol. 34. – P. 101473.
122. Successful closure of an empyema space associated with persistent bronchopleural fistula: Muscle transposition combined with endobronchial plug / H. Oishi, A. Miyamoto, A. Sakuraada [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 129, № 3. – P. 692–693.

123. Successful endobronchial occlusion in empyema with broncho-pleural fistula secondary to COVID-19 pneumonia: a case report and literature review / T. Nakano, M. Kawada, K. Minami, H. Kaneda // *Respirology Case Reports*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 1–4.
124. Successful treatment of a bronchopleural fistula after en masse lobectomy / M. Kamiyoshihara, T. Ibe, N. Kawatani [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – T. 8. – № 8. – C. 689.
125. Surgical treatment of pleural empyema in Coronavirus disease 19 patients: the Southern Switzerland experience / A. Tessitore, M. Patella, M. Giuliani [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 367–370.
126. Tailored airway stent: the new frontiers of the endoscopic treatment of broncho-pleural fistula / A. Fiorelli, V. Ferrara, M. Bove, M. Santini // *Journal of Thoracic Disease*. – 2019. – Vol. 11, № Suppl 9. – P. 1339.
127. Tchkonია, D. The efficacy of endobronchial valve therapy in complex treatment of broncho-pleural fistulas / D. Tchkonია, K. Vacharadze, T. Mskhaladze // *Georgian Medical News*. – 2020. – Vol. 306. – P. 73–76.
128. The effect of autologous fibrin sealant (Vivostat®) on morbidity after pulmonary lobectomy: a prospective randomised, blinded study / A. Belboul, L. Dernevik, O. Aljassim [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2004. – Vol. 26, № 6. – P. 1187–1191.
129. The effectiveness of fibrin glue sealant for reducing experimental pulmonary air leak / P. M. McCarthy, V. F. Trastek, D. G. Bell [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 1988. – Vol. 45, № 2. – P. 203–205.
130. The use of fibrin sealant during non-emergency surgery: a systematic review of the evidence of benefits and harms / S. J. Edwards, F. Crawford, M. H. van Velthoven [et al.] // *Health Technology Assessment*. – 2016. – Vol. 20, № 94. – 252 p.
131. The use of polyvinyl alcohol sponge and cyanoacrylate glue in the treatment of large and chronic bronchopleural fistulae following lung cancer resection / P. Battistoni, U. Caterino, S. Batzella [et al.] // *Respiration*. – 2017. – Vol. 94, № 1. – P. 58–61.

132. Thetter, O. Fibrin adhesive and its application in thoracic surgery / O. Thetter // *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. – 1981. – Vol. 29, № 05. – P. 290–292.
133. Treatment of postoperative chylothorax with intrapleural fibrin glue / E. Akaogi, K. Mitsui, Y. Sohara [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 1989. – Vol. 48, № 1. – P. 116–118.
134. Ualikhanov, A. Endoscopic closure of the fistula stump of the bronchus after pneumonectomy / A. Ualikhanov, K. Batyrbekov // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2020. – Vol. 31. – P. 101249.
135. Use of Coagulant Spray Glue (Glubran 2®) for Aerostatic Purposes in Pulmonary Parenchyma Resections in Pigs: A Preliminary Study / F. Davoli, F. Sellitri, J. Brandolini [et al.] // *European Surgical Research*. – 2009. – Vol. 43, № 4. – P. 360–364.
136. Utilización de un nuevo cianoacrilato como sellante bronquial en el tratamiento endoscópico de la fístula broncopleural / S. Cepeda, A. Torreg, V. Pajares, J. C. Trujillo-Reyes // *Archivos de Bronconeumología*. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 168–169.
137. Waclawiczek, H. W. Endoscopic treatment of bronchus stump fistulae following pneumonectomy with fibrin sealant in domestic pigs / H. W. Waclawiczek, F. Chmelizek // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. – 1985. – Vol. 33, № 6. – P. 344–346.
138. Wang, Y. Q. Treat bronchopleural fistula after right lower lobectomy by extra right middle lobectomy—a neglected approach / Y. Q. Wang, W. Zhuang // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 63–70.
139. Yanik, F. Evaluation of the Possible Risk Factors on Bronchial Closure Techniques for Bronchopleural Fistula after Lung Resection / F. Yanik, Y. A. Karamustafaoglu, Y. Yoruk // *Folia Medica*. – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. 133–140.