

На правах рукописи



Никулин Андрей Владимирович

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

3.1.9. Хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский Университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хоробрых Татьяна Витальевна

Официальные оппоненты:

Левченко Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение торакальной онкологии, заведующий отделением

Пикин Олег Валентинович - доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, отделение торакальной онкологии, заведующий отделением

Ведущая организация:

Государственный научный центр Российской Федерации Федеральный государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»

Защита диссертации состоится «15» апреля 2024г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 20 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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» [Лукомский Г.И., 1976].

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 [Кутергин А. В. и соавт., 2008; Aboudara M. et al., 2019; Chukhrienko D. et al., 1974; Amarantov A. et al., 2016; Kosareva P. et al., 2016].

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% [Кутергин А. В. и соавт., 2008].

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% [Battistoni P. et al., 2017; Cepeda S. et al., 2017; Fiorelli A. et al., 2019; Ishikawa K. et al., 2013; Ualikhanov A. et al., 2020].

Эндоскопические методы лечения не конкурируют с хирургическим лечением, но рассматриваются как метод выбора у поликоморбидных пациентов с высоким риском повторного хирургического вмешательства [Ishikawa K. et al., 2013; Pasley T. et al., 2014; Shah S. et al., 2021].

Клапанная бронхоблокация используется для закрытия дефектов в бронхе с целью ликвидации сообщения полости эмпиемы с бронхиальным деревом достаточной давности, при этом эффективность данной методики достигает 80 % пациентов (ликвидация утечки воздуха в течение 2-х суток) [Abu-Hijleh M. et al., 2019; Klouda T. et al., 2021; Tchkonja D. et al., 2020; Дробязгин Е. А. и соавт., 2017, 2020].

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 [Akaogi E. et al., 1989; Porrello C. et al., 2019; Jessen C. et al., 1985; Kawai N. et al., 2017; Kawamoto N. et al., 2021; Marwah V. et al., 2021; Meisner H. et al., 1982; Oishi H. et al., 2017; Sakai T. et al., 2018; Thetter O. et al., 1981; Allama A. et al., 2019; Battistoni P. et al., 2017; Belboul A. et al., 2004; Belcher E. et al., 2010; Davoli F. et al., 2009; Edwards S. et al., 2017; Imai K. et al., 2011; Ishikawa K. et al., 2013].

Совершенствование методов лечения больных эмпиемой плевры, осложненной бронхоплевральным свищом, в том числе у больных, перенесших ковид-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 [Akaogi E. et al., 1989; Porrello C. et al., 2019; Jessen C. et al., 1985; Kawai N. et al., 2017; Kawamoto N. et al., 2021; Marwah V. et al., 2021; Meisner H. et al., 1982; Oishi H. et al., 2017; Sakai T. et al., 2018; Thetter O. et al., 1981; Allama A. et al., 2019; Battistoni P. et al., 2017; Belboul A. et al., 2004; Belcher E. et al., 2010; Davoli F. et al., 2009; Edwards S. J. et al., 2017; Imai K. et al., 2011; Ishikawa K. et al., 2013].

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 персонифицированный 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. 22.08.2023) 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. 22.08.2023) 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.

Результаты, полученные в результате выполнения 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.

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 хи-квадрат 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 имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 01 декабря 2023 года (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. 22.08.2023) 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 журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России - 4,
- в журналах, включенных в международные индексируемые базы данных (Web of Science, Scopus, PubMed, Springer) -1,
- патенты на изобретение -2

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия; группе научных специальностей – клиническая медицина; отрасли науки – медицинские; направлению исследований – согласно пунктам 4,6.

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 список используемой литературы, включающего 139 источников, из них 54 отечественных и 85 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 37 рисунками и 47 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ ГKB имени 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 ГKB №23 имени 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.

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.

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 [Черноусов А.Ф. и соавт. 2007, 2017].

Таблица 16 - Биологически активные соединения, содержащиеся в фибриновом клее в сравнении с плазмой крови [Черноусов А.Ф. и соавт. 2007]

Биологически активные соединения, содержащиеся в криопреципитате (фибриновый клей)			
Соединение	ФК	Плазма	P
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
β 2-микроглобулин (нг/мл)	2013,6	1283,4	<0,01
α 2-макроглобулин (г/л)	5,9	2,2	<0,01
Фактор некроза опухоли (ФНО- α), провоспалительный цитокин (пг/мл)	13,9	4,3	<0,05
IL-1 β , 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

Продолжение таблицы 16

IL-6, провоспалительный цитокин (пг/мл)	10,1	5,6	<0,05
IL-8, противовоспалительный цитокин (пг/мл)	69,3	40,6	<0,01
α 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 17 - Биологически активные соединения, содержащиеся в криопреципитате (фибриновом клее)[Черноусов А.Ф. и соавт. 2017]

Компонент	Содержание в криопреципитате
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 [Черноусов А.Ф. и соавт. 2011].

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 [Павлов В.Н. и соавт. 2006].

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 [Пушкарь Д.Ю. и соавт. 2013].

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 [Фролов С.А. и соавт. 2019].

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 [Хоробрых Т.В. и соавт. 2009].

По мнению В. Н. Эктова и др. применение фибринового клея в лечении прямокишечных свищей позволяет значительно сократить сроки реабилитации пациентов [Эктов В.Н. и соавт. 2014].

О ранней реабилитации пациентов при использовании фибринового клея в лечении прямокишечных свищей говорит и О. В. Казарезов и др. [Казарезов О.В. и соавт. 2020].

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 [Галлямов Э.А. и соавт. 2022].

Е.Р. Набиева и др., использовавшие фибриновый клей при герниопластиках, сообщают о снижении частоты послеоперационных осложнений в 2,1 раза по сравнению с использованием синтетических шовных материалов [Набиева Э.Р. и соавт. 2019]

Результаты лечения в зависимости от степени расправления легкого и этиологического признака эмпиемы плевры

При анализе параметра «степень расправления легкого» (рисунок 27, таблица 33) 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%.

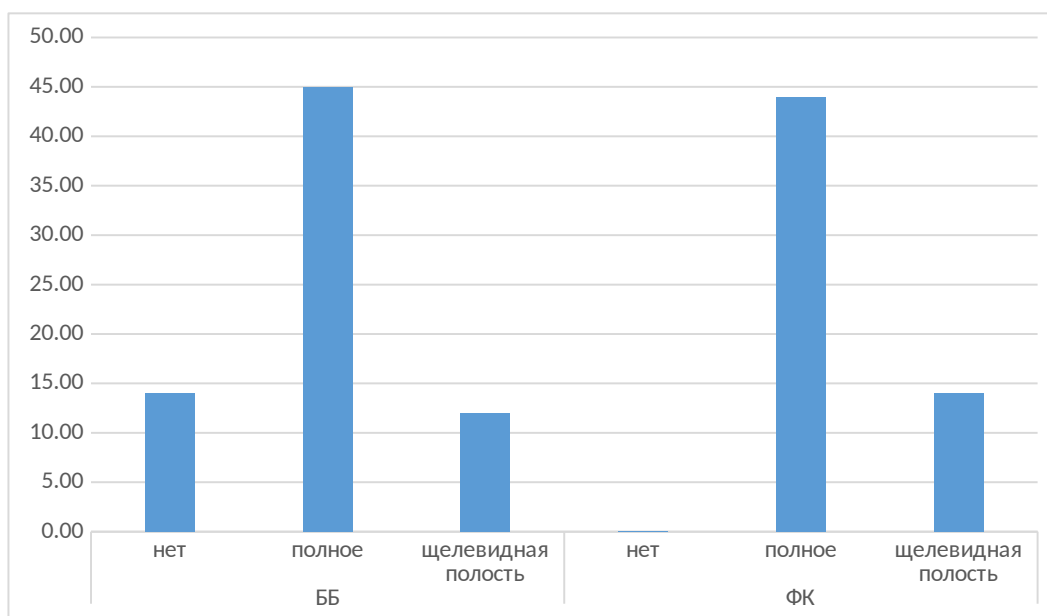


Рисунок 27 - Частотная характеристика параметра «степень расправления легкого»

Таблица 33 – 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

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 34). Подгруппа послеоперационной эмпиемы плевры, ввиду своей малочисленности не рассматривалась в статистическом анализе.

Таблица 34 - 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^2	0,02	1,00	0,90
N	120		

Результаты лечения в зависимости от степени распространенности эмпиемы плевры

Анализ параметра «распространенность эмпиемы плевры», сгруппированного по эффективности (таблица 35) 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 35 - 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
χ^2	18,88	2,00	< .001
N	120		

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

Анализ параметра «характер свища», сгруппированного по эффективности (таблица 36). 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 36 - 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
одиночный	99	7	106
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
χ^2	4,77	1,00	0,03
N	120		

Результаты лечения в зависимости от диаметра свища

Анализ параметра «диаметр свища», сгруппированного по эффективности (таблица 37) 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 37 - 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	40,91	2,00	< .001
N	120		

Результаты лечения в зависимости от метода лечения

Анализ параметра «метод лечения», сгруппированный по эффективности (таблица 38) 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 38 - 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

Продолжение таблицы 38

ФК	54	0	54
Итого	109	11	120
Значение статистик Хи-квадрат (с поправкой на непрерывность при необходимости)			
	Значение	df	p
X ²	8,01	1,00	0,01
N	120		

Итоговое сравнение эффективности лечения больных первой (ФК) и второй (ББ) группы при различной этиологии эмпиемы плевры (таблица 39) 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 39 - 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 %	

Продолжение таблицы 39

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%. ($X^2=8,01$, $p=0,01$)).

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.

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 влияющая 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, отграниченная 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 ослабленных больных, по нашему мнению, оптимальным методом закрытия бронхоплеврального свища будет являться сочетание методов

бронхоблокации и метода внутрилегочной инъекции биологического стимулятора репарации тканей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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. – С. 22–27. (**Web of Science, Scopus, PubMed, Springer**)

6. **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.

7. **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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19, SARS-CoV-2 - вирус ковид-19

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

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

PGA (от англ. Polyglycolic Acid) –полигликолевая кислота

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

ББ- бронхоблокация

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