



Современные технологии в лечении бронхиальных свищей

©И.С. Поляков^{1,2}, И.В. Гилевич^{1,2*}, В.Р. Чернованова^{1,2}, А.Л. Коваленко¹,
В.А. Порханов^{1,2}, В.Д. Паршин^{3,4}

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр физиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

* И.В. Гилевич, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 2 марта 2025 г. Исправлена 26 марта 2025 г. Принята к печати 27 апреля 2025 г.

Резюме

Актуальность: Бронхиальные свищи (БС) являются опасным осложнением торакальных операций с высоким уровнем летальности. Длительное консервативное лечение БС не имеет высокой эффективности, а хирургические вмешательства могут привести к повторным осложнениям. Клеточная терапия, признанная безопасным и эффективным методом стимуляции процессов регенерации, применяется во многих областях медицины, но в торакальной хирургии опыт ее применения ограничен. **Цель исследования:** Оценить эффективность клеточного препарата, содержащего аутологичный лизат тромбоцитов и аллогенные фибробласты, для улучшения заживления БС и доказать безопасность его использования.

Материалы и методы: В исследование был включен 91 больной из торакальных отделений НИИ – ККБ № 1, пациенты были разделены на 2 группы: стандартная терапия (34 пациента) и клеточная терапия (57 пациентов).

Результаты: В группе с применением клеточной терапии заживление бронхиальных свищей отмечено у 93% пациентов (без летальных исходов), в контрольной группе заживление свищей наступило только у половины пациентов, из них – у 59% после повторной операции, а общая летальность составила 35,3%. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось отсутствие прогрессирования онкологического процесса у 47,4% пациентов основной группы и 20,6% – контрольной, что подтверждает безопасность и отсутствие онкогенности клеточного препарата.

Выводы: Описанные результаты свидетельствуют об эффективности клеточного препарата в регенерации тканей по сравнению с контрольной группой. Полученные данные о безопасности и эффективности могут стать основой для будущих масштабных исследований с целью улучшения клинических результатов лечения.

Ключевые слова: бронхиальный свищ, клеточная терапия, аллогенные фибробласты, лизат тромбоцитов

Цитировать: Поляков И.С., Гилевич И.В., Чернованова В.Р., Коваленко А.Л., Порханов В.А., Паршин В.Д. Современные технологии в лечении бронхиальных свищей. *Инновационная медицина Кубани.* 2025;10(2):78–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-78-86>

Modern Treatments of Bronchial Fistulas

©Igor S. Polyakov^{1,2}, Irina V. Gilevich^{1,2*}, Valentina R. Chernovanova^{1,2}, Alexey L. Kovalenko¹,
Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Vladimir D. Parshin^{3,4}

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

* Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, giliv@list.ru

Received: March 2, 2025. Received in revised form: March 26, 2025. Accepted: April 27, 2025.

Abstract

Background: Bronchial fistulas (BF) are a dangerous complication of thoracic surgery accompanied with a high mortality rate. Long-term conservative treatment of BF is ineffective, and surgery can lead to repeated complications. Although cell therapy is considered a safe and effective method for stimulating regeneration and has found its use in many fields of medicine, its application in thoracic surgery is limited.



Objective: To evaluate effectiveness of a cell product (autologous platelet lysate + allogeneic fibroblasts) in enhancing BF healing and to prove its safety.

Materials and methods: Our study included 91 patients from thoracic units of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) who were divided into 2 groups: standard therapy (34 patients) and cell therapy (57 patients).

Results: In the group receiving cell therapy, BFs healed in 93% of the patients, with no death cases. In the control group, BFs healed only in 50% of the patients (59% of them, after reoperation), and the overall mortality was 35.3%. During the follow-up, no cancer progression was observed in 47.4% of the main group patients and 20.6% of the controls, proving safety of the cell product and absence of an oncogenic effect.

Conclusions: Our findings indicate that the cell product is effective in tissue regeneration compared with the standard therapy. The data on its safety and effectiveness can lay the foundation for future large-scale studies to improve clinical treatment outcomes.

Keywords: bronchial fistula, cell therapy, allogeneic fibroblasts, platelet lysate

Cite this article as: Polyakov IS, Gilevich IV, Chernovanova VR, Kovalenko AL, Porhanov VA, Parshin VD. Modern treatments of bronchial fistulas. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(2):78–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-2-78-86>

Введение

Бронхиальные свищи (БС) являются грозным осложнением после открытых торакальных операций, в частности, пневмонэктомий, с высоким уровнем летальности [1]. Среди факторов, предрасполагающих к развитию БС, выделяют оперативные, такие как метод ушивания культи бронха, чрезмерная диссекция лимфатических узлов, наличие остаточной опухоли в культе бронха, длина культи бронха и пневмонэктомия; и неоперативные – возраст, наличие алиментарной недостаточности, гипоальбуминемии, проведенная неоадьювантная химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ) или то и другое, а также сопутствующие заболевания: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); длительная искусственная вентиляция легких, туберкулез в анамнезе, предоперационные респираторные инфекции [1–3]. Несмотря на то что на сегодняшний день удалось снизить количество случаев несостоятельности культи бронха с 28 до 3–4% (по данным нашего центра – 2,4%), последствия данного осложнения могут быть серьезными – развитие эмпиемы плевры, требующей повторного хирургического вмешательства, или пневмония единственного легкого [4]. Летальность варьируется в широком диапазоне – от 12,5 до 71,2% [4].

Основными патогенетическими механизмами развития БС являются нарушение местного кровоснабжения и ишемический некроз бронхиальной стенки. Известные на сегодняшний день методы хирургического лечения БС имеют высокие риски осложнений и низкую эффективность [4], а малоинвазивные эндоскопические техники введения в дефект культи фибринового клея, окклюдеров, заглушек и других веществ подходят для пациентов с размерами БС менее 5 мм [5]. В случаях существования более крупных свищей вероятность их закрытия остается низкой [6].

В последние годы особое внимание уделяется клеточной терапии, направленной на стимуляцию процессов регенерации тканей, включая неоангиогенез, что может стать перспективным направлением в лечении БС [4].

Материалы и методы

Клинические данные

Ограниченное клиническое одноцентровое исследование с элементами проспективного описательного анализа было выполнено в соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом (протокол заседания №113 от 28.03.2019 г.) и принятыми нормативными документами Российской Федерации.

В исследование был включен 91 пациент торакальных отделений НИИ – ККБ № 1. Больные были распределены на 2 группы: основная группа – пациенты с БС, пролеченные с помощью клеточной терапии, контрольная группа – пациенты с БС, пролеченные по стандартной терапии.

Критерии включения в группу для лечения БС: возраст 18–80 лет; мужской и женский пол; БС любой давности, любого размера, включая полную несостоятельность культи бронха; пациенты, прошедшие стандартную терапию БС без эффекта; больные с несостоятельностью трахеобронхиальных анастомозов, бронхо-бронхиальных анастомозов; наличие оформленного информированного согласия; отсутствие диагностированного психического заболевания.

Критерии невключения: здоровые волонтеры, пациенты с пищеводными, трахеопищеводными свищами; пациенты с активным инфекционным процессом, вызванным гемотрансмиссивной инфекцией; наличие злокачественного заболевания крови; прогрессирование онкологического процесса; индивидуальная непереносимость компонентов препарата; терминальные состояния пациентов; беременность, кормление грудью; пациенты, подписавшие отказ от проведения манипуляции.

Приготовление компонентов клеточного препарата

Клеточный препарат состоял из 2-х компонентов: аутологичного лизата тромбоцитов и аллогенных фибробластов. Все работы по получению компонентов клеточного препарата были выполнены в лаборатории на территории комплекса чистых помещений.

Приготовление аутологичного лизата тромбоцитов

В день выявления БС после принятия решения о включении пациента в протокол исследования производили забор периферической крови для приготовления аутологичного лизата тромбоцитов. Первый этап состоял из получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ОбТП). Для этого пробирку с кровью центрифугировали 2 раза в разных режимах: 15 мин – 2000 об/мин, затем 10 мин – 3500 об/мин. После последнего центрифугирования из ОбТП отбирали аликвоты для исследований: общеклинический анализ крови и микробиологическую контаминацию. Готовую пробирку помещали в морозильную камеру при температуре 80 °С, после ОбТП размораживали при t 37 °С для получения лизата тромбоцитов (2-й этап), аликвотировали по 2 мл и хранили при t –20 °С. В день манипуляции аликвоту быстро размораживали при t 37 °С, упаковывали в стерильную упаковку.

Приготовление аллогенных дермальных фибробластов

В лаборатории в день введения препарата готовили взвесь полученных из биобанка аллогенных фибробластов, к которым прилагался паспорт культуры. Донорские аллофибробласты получали с помощью метода культивирования и хранили в криовиалах в количестве 2×10^6 /мл при температуре –176 °С в условиях криохранилища. Перед применением 3 криовиалы размораживали при t 37° С в водяной бане. Размороженную взвесь отмывали от криопротектора, ресуспендировали в 0,9%-м физиологическом растворе NaCl. Готовую взвесь фибробластов объемом 2 мл в пробирке упаковывали в стерильную упаковку и вместе с первым компонентом передавали для использования в отделение.

Введение клеточного препарата при бронхиальном свище

Клеточный препарат использовали для введения во время фибробронхоскопии после подготовки пациента. Через канал бронхоскопа с помощью бронхоскопического инъектора в подслизистый слой вводили компоненты, предварительно смешанные в шприце, который подсоединяли к инъектору [5]. Процедуру введения выполняли максимально пятикратно на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й день лечения.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали как параметрические, так и непараметрические критерии и осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США). Значения достоверности различия выражались в виде «p», где $p < 0,05$ считалось статистически достоверным.

Результаты

Всего в исследование был включен 91 человек с диагностированным БС, из них 57 пациентам выполнен курс эндоскопического введения клеточного препарата (основная группа). В группу контроля было включено 34 человека. Основные характеристики пациентов представлены в таблице. В обеих группах основную часть составляли пациенты мужского пола, средний возраст для каждой группы был также сопоставим, различий между группами не было, $p > 0,05$. 50% участников опытной (47%; $n=27$) и контрольной (44,1%; $n=15$) групп находились в возрастной категории от 61 до 70 лет (табл.).

Из 57 человек основной группы 46 пациентов (81%) имели сопутствующие заболевания, при этом в группе контроля 23 пациента (68%) также имели коморбидный фон (табл.). Наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, ОНМК, ТЭЛА), заболевания периферических сосудов – 52,6% (30 человек) в основной группе и 47% (16 человек) в контрольной. В дооперационном периоде в основной группе у одного пациента был проведен курс химиотерапии, еще у одного – радиотерапии, у 3-х пациентов наблюдалось кровохарканье. В контрольной группе химиотерапия проводилась у одного пациента, еще у одного пациента было кровохарканье.

Основным заболеванием, по поводу которой выполнено первичное оперативное вмешательство, был рак легкого: в основной группе – 52 случая (91%), в группе контроля – 32 случая (94%). При этом в группе с применением клеточной терапией 16 человек (30,8%) имели опухоль Т2, 23 человека (44,2%) – опухоль Т3, и Т4 – 9 человек (17,3%); в контрольной группе – опухоль Т2 (52,9%, $n=18$). При оценке региональных лимфатических узлов у 23 человек (44,2%) из основной группы и у 21 человека (61,8%) контрольной группы не было выявлено метастазов (N0). Также не было выявлено отдаленных метастазов (M0) у 51 участника (98%) основной группы и у 30 человек (88,2%) из группы контроля. При анализе основной группы было выявлено, что большая часть пациентов имели стадию II – 18 больных (31,6%) и стадию III – 24 человека (42%), в то время как в группе контроля были диагностированы начальные стадии рака (I стадия – 31%, $n=10$; II стадия – 34%, $n=11$). 6 человек (19%) имели стадию III, а IV стадия зарегистрирована у 5 человек (16%). Тем не менее, в целом группы оказались сопоставимы по стадиям онкологического процесса. При морфологической верификации опухоли в большинстве случаев как в основной (61%, $n=35$), так и в контрольной (63%, $n=20$) группах был диагностирован плоскоклеточный рак, $p > 0,05$ (табл.).

Оперативные вмешательства выполнены в основной группе у 29 человек (51%) с правой стороны, у 28 (49%) – с левой. Аналогично в группе контроля

Таблица
Сравнительная характеристика обеих групп
Table
Comparative analysis of both groups

Показатели	Количество человек в основной группе, n	Количество человек в контрольной группе, n	p
Возраст	61,2±8,6	61,9±11	>0,05
Пол			
мужчины	51	33	>0,05
женщины	6	1	>0,05
Коморбидный фон			
Да	46 (80,7%)	23 (67,6%)	>0,05
Нет	11 (19,3%)	11 (32,4%)	
Основное заболевание			
Онкология	52 (91%)	32 (94%)	>0,05
Туберкулез	2 (3,5%)	1 (2,9%)	
Прочие	3 (5,5%)	1 (2,9%)	
Стадия онкологического заболевания			
I	9 (17,3%)	10 (31%)	>0,05
II	18 (34,6%)	11 (34%)	
III	24 (46,2%)	6 (19%)	
IV	1 (1,9%)	5 (16%)	
Морфологический диагноз			
плоскоклеточный	35 (67%)	20 (62,5%)	>0,05
аденокарцинома	14 (27%)	10 (31,25%)	
другие	3 (5,8%)	2 (6,25%)	
Оперированная сторона			
Правая	29 (51%)	18 (53%)	>0,05
Левая	28 (49%)	16 (47%)	
Хирургическое вмешательство			
Пневмонэктомия	40 (70%)	14 (41%)	<0,05
Лобэктомия	17 (30%)	20 (59%)	
Особенности в послеоперационном периоде			
Остаточная плевральная полость	6 (12%)	2 (10%)	<0,05
Первичная эмпиема с последующим БС	9 (19%)	1 (5%)	
Пневмония	6 (13%)	6 (30%)	
Лихорадка	4 (8%)	–	
Гемоторакс	–	2 (10%)	
Пневмоторакс	6 (13%)	–	
Ишемия культи	13 (27%)	2 (10%)	
Нагноение п/о раны	3 (6%)	6 (30%)	
Другое	1 (2%)	1 (5%)	

Прим.: БС – бронхиальный свищ, п/о – послеоперационный

Note: БС, bronchial fistula; п/о, postoperative



Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов по группам, в зависимости от оперируемой стороны
 Figure 1. Distribution of patients, depending on the operated side

у 18 человек (53%) – справа, у 16 человек (47%) – слева, $p > 0,05$ (рис. 1).

В основной группе пневмонэктомия с лимфодиссекцией была выполнена у 29 человек (51%), в контрольной группе самыми распространенными операциями были пневмонэктомия с лимфодиссекцией (41%, $n=14$) и верхняя лобэктомия с лимфодиссекцией (59%, $n=20$), $p < 0,05$. Для ушивания культи бронха в основной группе чаще всего использовались аппаратные швы (71%), а именно эшелон (22%) и ушивание бронха (31%). Отдельные швы на культи бронха были использованы в 12 случаях (22%), сочетание обвивного шва на мембранозную часть и отдельного шва на хрящевую ткань были применены в 4-х случаях (7%). Укрепление культи бронха было использовано в 12 случаях (22%), в качестве укрепляющего материала применяли: лоскут плевры, перикарда, диафрагмы или межреберной мышцы. Наиболее часто был использован лоскут перикарда – в 9 случаях

(16%). В группе контроля чаще всего использовался аппаратный шов (71%), в частности, эшелон (42%). Отдельные швы на культи бронха были использованы в 6 случаях (19,3%).

В основной группе в раннем послеоперационном периоде у 84% (48 больных) были выявлены осложнения, среди которых ишемия культи – в 27% случаев ($n=13$) и первичная эмпиема с последующим БС – в 19% случаев ($n=9$). При этом в контрольной группе послеоперационные осложнения были выявлены у 58,8% больных (20 больных), среди которых пневмония встречалась в 30% случаев ($n=6$) и нагноение послеоперационной раны – в 30% ($n=6$) (табл.).

В основной группе в 35% ($n=20$) наблюдений БС был диагностирован на 8–14-е сут. после операции, в 32% ($n=18$) случаях БС был выявлен через 4–7 сут. (рис. 2А), а в контрольной группе в 41% ($n=14$) наблюдений БС был диагностирован на 8–14-е сут., в 23,5% ($n=8$) – через 15–30 сут. (рис. 2Б).

Диаметры дефектов у пациентов в основной группе были следующие: у 20 пациентов (35%) диаметр дефекта составил 2–5 мм, у 18 человек (31,6%) диаметр свища был 5–10 мм, БС более 10 мм были диагностированы у 9 человек (17,3%). В 12 случаях (23%) из 52 были выявлены множественные дефекты. Правый и левый главные бронхи оказались наиболее частым местом образования свища – 29,8% ($n=17$) и 42,1% ($n=24$) соответственно. В группе контроля больше, чем у половины пациентов (52,7%, $n=19$) диаметр дефекта превышал 10 мм. Правый (29,4%, $n=10$) и левый (23,6%, $n=8$) главные бронхи также были наиболее частой локализацией.

Дренирование плевральной полости, как метод экстренного лечения, проводилось пациентам обеих групп. 12 пациентам (35,3%) из группы контроля было проведено повторное хирургическое вмешательство для устранения БС, и в большинстве случаев

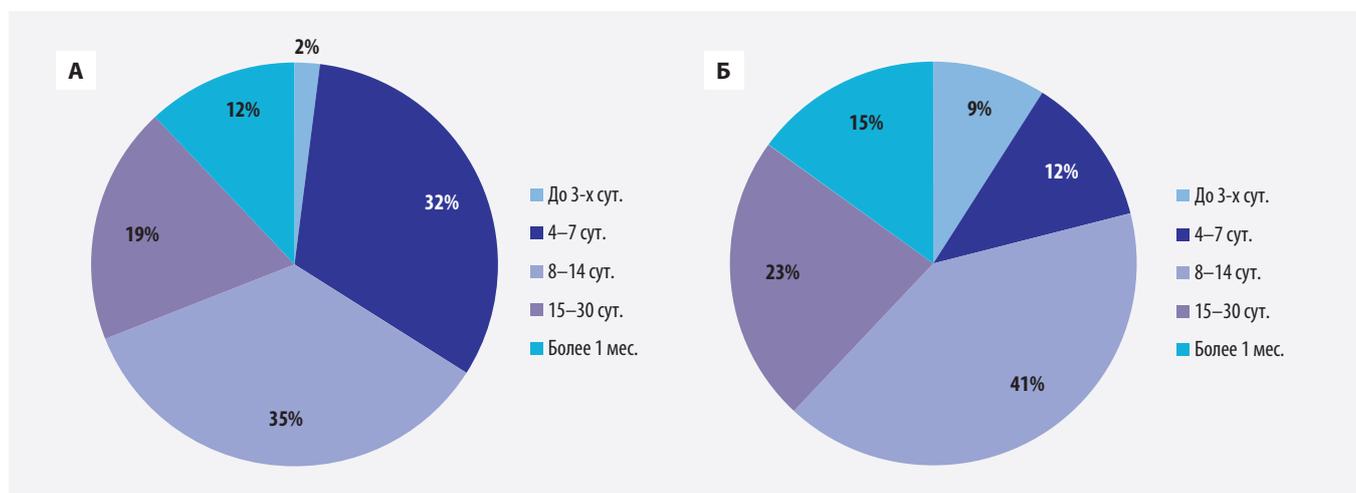


Рисунок 2. Круговые диаграммы времени возникновения БС: А) основная группа; Б) контрольная группа
 Figure 2. Bronchial fistula onset: A, main group; B, control group

(72,7%) операцией выбора стало доудаление легкого по типу пневмонэктомии.

В основной группе всем больным клеточная терапия проводилась после выявления БС в течение 1–2-х дней, среднее количество введений составило 3,8. В этой группе только одному пациенту дополнительно было проведено ушивание дефекта через торакальный доступ.

В основной группе заживление БС наступило у 53 человек (93%), из которых у 15 (28%) – на 4–7-е сут. от начала клеточной терапии, у 8 человек (15%) – в течение 2-х недель, через месяц отсутствовали признаки БС еще у 8 человек (15%), а более, чем через 1 месяц – у 22 человек (42%) (рис. 3А). У оставшихся 4-х больных клеточная терапия не вызвала должного эффекта. Все пациенты с незажившим свищем находились под наблюдением и им было показано длительное дренаженосительство. Из 57 человек не было зарегистрировано ни одного случая летальности.

В контрольной группе из 34 пациентов лечебная тактика была эффективна в 17 случаях (50%), при этом в 10 случаях были выполнены оперативные вмешательства для устранения БС. У 7 человек повторная операция была выполнена в течение 3-х сут. после выявления, у 2-х человек – на 4–7-е сут., еще у одного – в период от 15 до 30 дней (рис. 3Б). В дальнейшем у этих больных рецидивов БС не наблюдалось, однако было зафиксировано 2 летальных исхода: у одного пациента вследствие церебральной недостаточности, возникшей после инсульта, у другого пациента диагностирована деструктивная пневмония, повлекшая за собой сепсис и полиорганную недостаточность. У 2-х пациентов также были выполнены оперативные вмешательства по типу «доудаления» легкого, однако у одного больного в послеоперационном периоде развился новый БС с последующим летальным исходом.

Среди пациентов контрольной группы, которым не проводилась повторная операция (22 человека), зарегистрировано 9 летальных исходов, а также 7 случаев самостоятельного закрытия свища (в одном случае – на 4–7-е сут., в 3-х случаях – на 8–14-е сут., еще в одном случае – на 15–30-е сут., у 2-х человек – спустя 2–3 месяца (рис. 3Б). Остальные 6 человек были выписаны с незажившими свищами на длительном дренаженосительстве.

В результате в группе контроля заживление БС произошло у 17 человек (50%), среди которых 7 случаев самостоятельного закрытия свища и 10 случаев ввиду повторной операции. У другой половины (50%, n=17) заживления дефекта не произошло. Зарегистрировано 2 рецидива, 12 летальных исходов (35,3%), среди которых 2 случая закрывшихся БС.

Отдаленные результаты с целью оценки течения основного заболевания пациентов наблюдали более 6 мес. (до 5 лет). В течение 6 мес. после операции прогрессирование опухолевого процесса в основной группе отмечалось у 3-х человек (5,3%) и у 3-х человек (8,8%) контрольной группы. Через 6 мес. прогрессирование отмечено у 11 больных (19,3%) основной группы и у 5 пациентов (14,7%) группы контроля. В основной группе из 57 больных у 27 (47,4%) отсутствовало прогрессирование в течение всего срока наблюдения, и в контрольной группе у 7 пациентов (20,6%) из 34 человек прогрессирование также не подтвердилось. Данных еще по 16 пациентам из обеих групп не было получено, так как на контрольные осмотры пациенты не явились.

Обсуждение

Бронхиальные свищи – одно из наиболее серьезных осложнений после торакальных операций, встречаются с частотой 1,5–20% [1, 2], по данным нашего центра – 2,4% [4]. Среднее время появления БС после операции

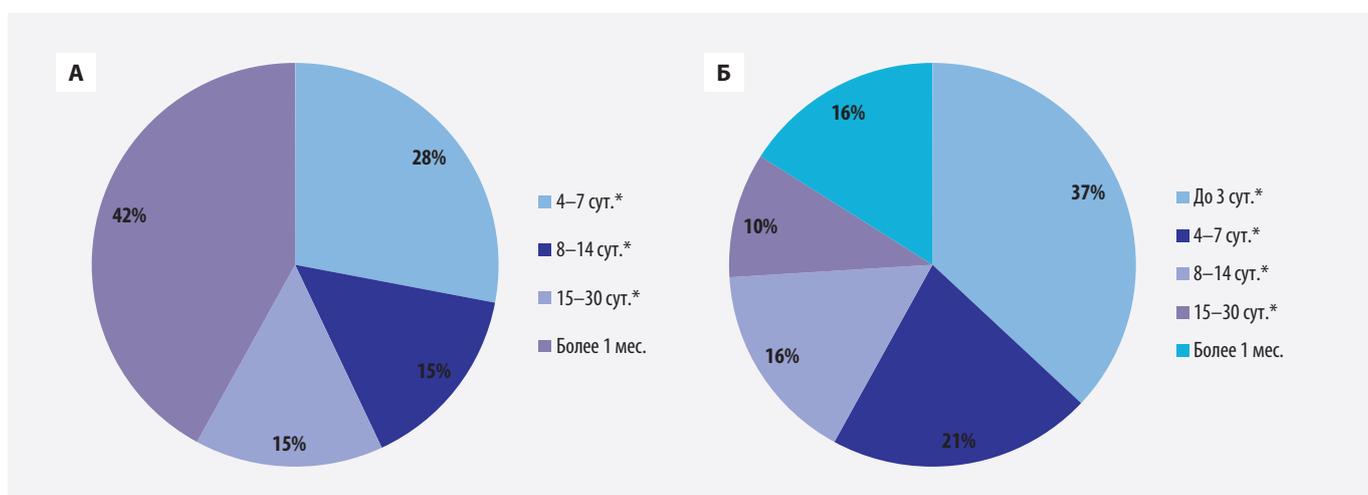


Рисунок 3. Время заживления БС. А) основная группа; Б) контрольная группа
Figure 3. Bronchial fistula healing time. A, main group; B, control group

составляет примерно 20 дней [7]. Риск развития БС возрастает у пациентов с ХОБЛ, у больных с онкологическими заболеваниями на неоадьювантной химио- и радиотерапии, при наличии пневмонии, остаточной опухоли, сахарном диабете и других состояниях. Технические аспекты, такие как выбранная методика ушивания бронхов и укрепления культи, также влияют на вероятность возникновения БС [2–4]. Существующие консервативные методы лечения БС малорезультативны и продолжительны, хирургические – рискованны и сопряжены с высокой летальностью (до 71%), а успех малоинвазивных эндоскопических техник зависит от размера дефекта [5, 6].

Клеточная терапия с применением аутологичных клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК) и дермальные фибробласты, демонстрирует потенциал в улучшении регенерации тканей. По данным литературы, МСК, вводимые локально в культуру бронха, мигрируют к бронхиальной стенке, способствуют заживлению, уменьшению спаек и воспаления [8, 9]. Культивированные фибробласты стимулируют регенерацию за счет продукции иммунологически активных факторов [10]. Помимо этого, в исследовании M. Vitacolonna и соавт. (2017) показано, что трансплантированные фибробласты локально участвуют в заживлении ран бронхиального анастомоза, мигрируя из матрикса в ткань бронха и продолжая пролиферировать локально [11]. С применением ОБТП также доказано положительное влияние на процессы заживления, когда происходит уменьшение воспаления, улучшение регенерации тканей и ускорение эпителизации [12, 13]. В исследовании S.P. Rioseco и соавт. (2015) на основе клинического случая применения ОБТП для заживления дефектов трахеи продемонстрирована эффективность и безопасность метода [14].

Аналогичные успешные результаты получены с использованием МСК, других клеточных культур, ОБТП и матрикса, засеянного клетками [6, 7, 15, 16, 19], однако в ряде случаев, особенно, у пожилых пациентов и пациентов с тяжелым коморбидным фоном, применение аутологичных клеток затруднено ввиду получения недостаточного количества клеточного материала и риска трансформации клеток при онкологии [5]. Применение аллогенных фибробластов является альтернативным подходом, способствующим заживлению ран путем миграции и пролиферации клеток-хозяев, тем самым ускоряя эпителизацию и формирование грануляций [17, 18].

В нашем исследовании участникам основной группы (57 человек) вводили клеточный продукт, состоящий из взвеси аутологичного лизата тромбоцитов и аллогенных дермальных фибробластов. Контролировалось содержание тромбоцитов в крови и ОБТП (не менее $1,0 \times 10^9$ /л) и проводился бактериологический

контроль. Фибробласты культивировались в стерильных условиях в соответствии с ГОСТом и стандартами GMP. Для оценки безопасности полученной культуры клеток проводилось исследование на стерильность, культура морфологически соответствовала дермальным фибробластам с жизнеспособностью не ниже 80%, иммунофенотип соответствовал мезенхимному происхождению, была исключена туморогенность и мутагенность до начала применения. Также проводились общеклинические исследования для оценки безопасности на организм пациента.

Настоящее исследование включало 91 человека, среди которых превалировал мужской пол – 92,3%, средний возраст больных составил $61,5 \pm 9,6$ лет, а основной нозологией был рак легкого (92,3%). Распределение по стадиям онкологического процесса было неоднородным, свищ развивался на любой стадии. При морфологической верификации опухоли в большинстве случаев был диагностирован плоскоклеточный рак (60,4%, $n=55$). Помимо этого, 76% пациентов (69 человек) имели коморбидный фон, чаще всего, патологию сердечно-сосудистой системы. Наиболее распространенным вариантом операции была пневмонэктомия с лимфодиссекцией – 46,2% случаев (42 человека из 91).

В литературе описано, что БС развивается чаще после правосторонней пневмонэктомии [3]. В нашем исследовании были получены иные данные, локализацию БС наблюдали как с правой, так и с левой стороны. Для ушивания культи бронха чаще всего использовался аппаратный шов (67%, $n=61$). Пациенты были разделены на 2 группы – основную, с применением клеточной терапии (57 человек), и контрольную (34 человека), среднее время выявления свища в которой составило 19 дней после первичной операции. Размеры БС варьировали от 1 до 10 мм и более, включая полную несостоятельность культи бронха. Наиболее частой локализацией свища были правый и левый главные bronхи.

По результатам исследования, в основной группе БС закрылся у 93% пациентов (53 человека), у 28% (15 человек) из которых на 4–7-е сут., у 15% (8 человек) – через 2 недели, у 49% (26 человек) – через 12 мес. (рис. 4). В контрольной группе свищ закрылся у 17 человек (50%), из которых у 7 самостоятельно и у 10 благодаря повторной операции. В основной группе не было зарегистрировано летальных исходов в течение 3 мес. после первичной операции, в то время как в контрольной – 12 случаев летальности (35,3%), среди которых 2 случая закрывшихся БС.

В обеих группах прогрессирование онкологического процесса наблюдалось в основном через 6 мес. и более, без различий между группами и в соответствии с общепринятыми данными по раку легкого.

Таким образом, полученные данные указывают на эффективность клеточной терапии бронхиальных свищей разных размеров и локализации, немаловажным аспектом является изучение безопасности терапии, которая демонстрирует отсутствие увеличения риска прогрессирования онкологического процесса.

Ограничениями исследования стали факты отсутствия данных о 16 пациентах из обеих групп, так как на контрольные осмотры больные не являлись, в связи с чем выбыли из наблюдения.

Выводы

Результаты нашего исследования свидетельствуют о перспективах использования клеточных технологий для лечения бронхоплевральных свищей. Несмотря на недостаточное количество работ, посвященных применению этих технологий в торакальной хирургии, а также на их ограниченность, обусловленную описанием единичных клинических случаев, интерес к данному направлению продолжает расти. Полученные данные о безопасности и эффективности послужат основой для разработки более масштабных проектов, направленных на применение инновационных методов клеточной терапии с целью дальнейшего повышения клинических результатов.

Вклад авторов

Разработка концепции: И.С. Поляков, В.А. Порханов, В.Д. Паршин

Сбор, анализ и интерпретация данных: И.В. Гилевич, В.Р. Чернованова, А.Л. Коваленко

Подготовка и редактирование текста: И.С. Поляков, И.В. Гилевич, В.Р. Чернованова

Визуализация: А.Л. Коваленко, И.В. Гилевич

Ресурсное обеспечение исследования: А.Л. Коваленко, И.С. Поляков, В.А. Порханов, И.В. Гилевич

Утверждение окончательного варианта статьи: И.С. Поляков, В.А. Порханов, В.Д. Паршин

Author contributions

Conceptualization: Polyakov, Porhanov, Parshin

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Gilevich, Chernovanova, Kovalenko

Manuscript drafting and revising: Polyakov, Gilevich, Chernovanova

Visualization: Kovalenko, Gilevich

Resources: Kovalenko, Polyakov, Porhanov, Gilevich

Final approval of the version to be published: Polyakov, Porhanov, Parshin

Литература/References

- Gursoy S, Yazgan S, Ucvet A, et al. Postpneumectomy bronchopleural fistula in non-small cell lung cancer patients: incidence, survival, mortality, and treatment analysis. *Surg Today*. 2018;48(7):695–702. PMID: 29516277. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1648-5>
- Ceylan KC, Bathhan G, Kaya ŞÖ. Novel method for bronchial stump coverage for prevents postpneumectomy bronchopleural fistula: pedicled thymopericardial fat flap. *J Cardiothorac*

Surg. 2022;17(1):286. PMID: 36369041. PMCID: PMC9652921. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-02032-0>

- Mammaia M, Marulli G, Zuin A, et al. Postpneumectomy bronchopleural fistula: analysis of risk factors and the role of bronchial stump coverage. *Surg Today*. 2020;50(2):114–122. PMID: 31493198. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01871-0>

- Поляков И.С., Порханов В.А., Коваленко А.Л., Поталова В.Р. Клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(3):105–113. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-105-113>

Polyakov IS, Porhanov VA, Kovalenko AL, Potapova VR. Cell therapy for upper respiratory tract fistulas. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(3):105–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-105-113>

- Порханов В.А., Поляков И.С., Коваленко А.Л. и др., авторы; ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Коваленко А.Л., Порханов В.А. и др., патентообладатели. Способ лечения бронхиальных свищей, возникших после резекционных операций на легких. Патент РФ № RU2691323C1. 11.06.2019.

Porkhanov VA, Polyakov IS, Kovalenko AL, et al, inventors; GBUZ «НИИ-ККБ N 1 im. prof. S.V. Ochapovskogo», Kovalenko AL, Porkhanov VA, et al, assignees. Method of treating bronchial fistulas caused by resection of lungs. Russian patent RU2691323C1. June 11, 2019.

- Petrella F, Spaggiari L. Stem cells application in thoracic surgery: current perspective and future directions. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1089:143–147. PMID: 29492898. https://doi.org/10.1007/5584_2018_180

- Aho JM, Dietz AB, Radel DJ, et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1375–1379. PMID: 27343169. PMCID: PMC5031186. <https://doi.org/10.5966/sctm.2016-0078>

- Gomez-de-Antonio D, Zurita M, Santos M, Salas I, Vaqueiro J, Varela A. Stem cells and bronchial stump healing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(6):1397–1401. PMID: 20400125. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.009>

- Petrella F, Toffalorio F, Brizzola S, et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):480–483. PMID: 24370201. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.10.032>

- Lynch MD, Watt FM. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *J Clin Invest*. 2018;128(1):26–35. PMID: 29293096. PMCID: PMC5749540. <https://doi.org/10.1172/JCI93555>

- Vitacolonna M, Doyon F, Belharazem D, Tsagogiorgas C, Hohenberger P, Roessner ED. Transplanted fibroblasts proliferate in host bronchial tissue and enhance bronchial anastomotic healing in a rodent model. *Int J Artif Organs*. 2017;40(9):515–521. PMID: 28623643. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000601>

- Ahmad Z, Howard D, Brooks RA, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. *JRSM Short Rep*. 2012;3(6):40. PMID: 22768374. PMCID: PMC3386662. <https://doi.org/10.1258/shorts.2011.011148>

- Harrison P; Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1895–1900. PMID: 30099839. <https://doi.org/10.1111/jth.14223>

- Rioseco SP, Tapia ZS, Céspedes SV, Silva CJP, Lozano FP. Use of platelet rich plasma (PRP) in the treatment of acute post intubation tracheal rupture: report of two cases. *International Journal of Clinical Medicine*. 2015;6(7):487–495. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2015.67065>

15. Díaz-Agero Álvarez PJ, Bellido-Reyes YA, Sánchez-Girón JG, García-Olmo D, García-Arranz M. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells. *Cytotherapy*. 2016;18(1):36–40. PMID: 26552766. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.003>

16. Dua KS, Hogan WJ, Aadam AA, Gasparri M. In-vivo oesophageal regeneration in a human being by use of a non-biological scaffold and extracellular matrix. *Lancet*. 2016;388(10039):55–61. PMID: 27068836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01036-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01036-3)

17. Егоров В.И., Ионов П.М., Юркевич Ю.В., Адылов Ш.Ф., Беседина Н.К. Клеточные технологии в лечении бронхиальных свищей. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015;10(2):707–708.

Egorov VI, Ionov PM, Yurkevich YuV, Adylov ShF, Besedina NK. Cellular technologies in treatment bronchial fistulas. *Zdorov'e - osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2015;10(2):707–708. (In Russ.).

18. You HJ, Han SK. Cell therapy for wound healing. *J Korean Med Sci*. 2014;29(3):311–319. PMID: 24616577. PMID: PMC3945123. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.311>

19. Spartalis E, Tomos P, Konofaos P, et al. The effect of autologous platelet-rich plasma on bronchial stump tissue granulation after pneumonectomy: experimental study. *ISRN Surg*. 2013;2013:864350. PMID: 24455307. PMID: PMC3876827. <https://doi.org/10.1155/2013/864350>

Сведения об авторах

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., заведующий отделением онкологии, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФКП и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Гилевич Ирина Валериевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Чернованова Валентина Рафаиловна, научный сотрудник лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Коваленко Алексей Львович, заведующий отделением торакальной хирургии № 1, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3290-1183>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой

онкологии с курсом торакальной хирургии ФКП и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Паршин Владимир Дмитриевич, д. м. н., профессор, руководитель центра торакальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; заведующий кафедрой торакальной хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Irina V. Gilevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of Novel Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Valentina R. Chernovanova, Researcher, Laboratory for Development and Study of Novel Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Alexey L. Kovalenko, Head of the Thoracic Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3290-1183>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Thoracic Center, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; Head of the Thoracic Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0104-481X>

Conflict of interest: none declared.