



Клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей

©И.С. Поляков^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.Л. Коваленко¹, В.Р. Потапова^{2*}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* В.Р. Потапова, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, ул. Седина, 4, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 28 июня 2023 г. Исправлена 27 июля 2023 г. Принята к печати 20 августа 2023 г.

Резюме

Свищи различной этиологии являются одним из тяжелых и опасных для жизни заболеваний верхних дыхательных путей. Наиболее часто они возникают вследствие несостоятельности культи бронха после резецирующих операций на легких, как правило, пневмонэктомий. Частота развития данного осложнения составляет 3–4%, а летальность достигает 12,5–71,2%. Несмотря на то что на сегодняшний день описано множество устройств и методов, окончательное лечение обычно включает закрытие свищевого хода путем хирургического вмешательства. Стандартные хирургические подходы сопряжены со значительной заболеваемостью и смертностью и не являются надежными или достаточно успешными. В последние годы особое внимание уделяется клеточным технологиям, которые направлены на стимуляцию процессов заживления ткани, и поэтому могут рассматриваться как возможный потенциальный способ лечения.

В текущем обзоре представлены современные тенденции в лечении бронхиальных свищей с помощью клеточной терапии. В работе приведены клинические примеры лечения бронхиальных свищей согласно протоколу исследования, разработанному в нашей клинике. Несмотря на то, что клинический опыт ограничен в связи с небольшим количеством пациентов, полученные знания о безопасности и переносимости будут способствовать планированию будущих более крупных испытаний по использованию инновационных методов для дальнейшего улучшения клинических результатов.

Ключевые слова: свищи верхних дыхательных путей, клеточная терапия, стволовые клетки, фибробласты, плазма, обогащенная тромбоцитами

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

Cell Therapy for Upper Respiratory Tract Fistulas

©Igor S. Polyakov^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Alexey L. Kovalenko¹, Valentina R. Potapova^{2*}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Valentina R. Potapova, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, giliv@list.ru

Received: June 28, 2023. Received in revised form: July 27, 2023. Accepted: August 20, 2023.

Abstract

Fistulas of various etiologies are one of the severe and life-threatening diseases of the upper respiratory tract. The most common cause is bronchial stump failure after pulmonary resection, usually pneumonectomy. The incidence and mortality of this complication is 3%-4% and 12.5%-71.2%, respectively.

Despite the fact that many devices and methods have been described to date, it is usually treated with surgical closure. Standard surgical approaches are associated with significant morbidity and mortality and are not reliably successful. In recent years, cell therapies aimed to stimulate tissue healing rose to prominence and can be considered a potential treatment method.

We review current trends in bronchopleural fistula treatment using cell therapy and report cases of the bronchopleural fistula treatment according to the research protocol developed in our clinic. Although clinical experience is quite limited owing to a small number of patients in the most studies, the information on safety and tolerance can help plan future larger trials with innovative methods to further improve clinical results.

Keywords: upper respiratory tract fistulas, cell therapy, stem cells, fibroblasts, platelet-rich plasma

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



Введение

С развитием трансляционной медицины происходит активное внедрение в клиническую практику достижений фундаментальных наук и новых медицинских технологий. Импульсом к проведению таких исследований в области торакальной хирургии служит существование ряда актуальных и нерешенных клинических проблем, в частности, возникновение свищей дыхательных путей. Наиболее распространенной причиной их появления является несостоятельность культи бронха после операций на легких [1, 2]. В последние десятилетия совершенствование хирургической техники, антибиотикотерапия, улучшение послеоперационного наблюдения привели к снижению частоты развития несостоятельности анастомозов культи бронха с 28 до 3–4% [3, 4]. По данным нашего центра, в послеоперационном периоде свищи развиваются в 2,4% случаев. Основные причины развития бронхоплевральных свищей (БС) – пневмонэктомия и лобэктомия [2, 3, 5, 6]. Другими причинами являются пневмония, которая может привести к некрозу стенки бронха, пневмоторакс, химиотерапия и радиотерапия при онкологии, а также туберкулез [2, 5].

Несмотря на то, что БС – это довольно редкие явления по сравнению с другими осложнениями после операции, в случае возникновения могут приводить к серьезным последствиям, таким как, эмпиема плевры, пневмония единственного легкого, что требует повторного оперативного вмешательства [6]. Уровень летальности при БС находится достаточно в широком диапазоне – от 12,5 до 71,2% [7–9].

На заживление культи бронха влияет адекватность кровоснабжения после операции. Диссекция лимфатических узлов и предоперационная терапия являются факторами риска для возникновения свищей [6]. Диссекция лимфатических узлов блокирует кровеносные сосуды вокруг бронхов, тем самым снижается кровоток. Кроме того, предоперационное лечение, особенно химиолучевая терапия, вызывает фиброз перибронхиальной ткани, уменьшение кровотока, что приводит к незаживлению культи бронха [10].

Бронхиальные свищи могут развиваться как в раннем послеоперационном периоде, так и спустя 30 дней после операции, чаще всего на 8–12-е сут. [2, 11]. По нашим данным, свищи развиваются, как правило, на 10–20-е дни. Послеоперационные свищи практически всегда возникают в течение 3-х мес., в то время как бронхоплевральные свищи после инфекционного процесса могут развиваться в любое время [12].

Трахеопищеводный свищ (ТПС) представляет собой патологическое соединение между трахеей и пищеводом и может быть как врожденным, так и приобретенным. Большинство ТПС образуется в результате компрессии раздутой манжетой эндотрахеальной или трахеостомической трубки. Приобретенный свищ

может возникать при первичных злокачественных опухолях пищевода или легких. Инвазия опухоли и связанный с раком некроз тканей способствуют патогенезу ТПС. Кроме того, химиолучевая и/или антиангиогенная терапия, воздействуя на локальные изменения архитектоники сосудистой ткани, могут увеличить риск формирования свищей. Как правило, ТПС осложняются инфекционными процессами и практически всегда требуют оперативного вмешательства [5, 13].

В случае выявления свищей верхних дыхательных путей терапия первой линии направлена на устранение неотложных, опасных для жизни состояний. Стандартное хирургическое лечение обычно требует дренирования плевры, лечения сепсиса и закрытия дефектов дыхательных путей, часто васкуляризованной тканью [2, 14, 15].

Хирургическое лечение включает в себя прямое закрытие культи межреберными мышцами и/или сальниковым лоскутом, транстернальное закрытие бронхов и торакопластику с экстраторакальной транспозицией мышц грудной стенки или без нее [1].

Помимо этого, используются бронхоскопические техники введения в место повреждения бронха фибринового клея, окклюдеров, заглушек и др. [16, 17]. Одним из способов стимуляции закрытия свища является абляция слизистой оболочки, что приводит к первичному заживлению раны [18].

Одним из вариантов закрытия свищей является использование веществ, которые можно наносить на область дефекта с помощью бронхоскопических методов. Такое идеальное вещество в торакальной хирургии должно обладать несколькими свойствами, прежде всего, способностью прилипать к ткани. Помимо этого, оно должно быть биосовместимым, не провоцировать каких-либо повреждений ткани и не замедлять процесс заживления. К немаловажным требованиям такого вещества относят способность быть биоразлагаемым, отсутствие риска передачи инфекции и стимуляции образования спаек, что может затруднить любую повторную операцию. Наконец, оно должно быть простым в использовании [19]. Большинство таких адгезивных веществ являются механические окклюдеры, но они не обладают положительными биологическими эффектами.

Таким образом, на сегодняшний день ни один из методов не является «золотым стандартом» терапевтического выбора, что определяет потребность в поиске новых способов, помогающих закрыть БС. Поскольку клеточные технологии направлены на стимуляцию процессов заживления ткани, то они рассматриваются как возможный потенциальный способ лечения [20]. Они характеризуются всеми необходимыми свойствами веществ, которые можно вводить через бронхоскоп. Кроме того, обладают теми биологическими свойствами, которых лишены окклюдеры.

Экспериментальные исследования

D. Gomez-de-Antonio и соавт. (2010) показали эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ) в заживлении культы бронха. У 36 крыс была выполнена левая пневмонэктомия, половине из них в культю бронха вводили меченые МСК КМ. Животных выводили из эксперимента на 7-й и 21-й день. Авторы пришли к выводу, что МСК КМ, вводимые локально в культю бронха, способны мигрировать, достигать бронхиальной стенки и участвовать в процессе заживления. Описанный метод вызывал меньше спаек, сниженную воспалительную реакцию и лучшую регенерацию ткани [21].

По результатам исследования на крупных животных, выполненного F. Petrella и соавт. (2018), было предположено, что регенеративный потенциал МСК в лечении БС может быть обусловлен стимуляцией пролиферации фибробластов и синтезом коллагенового матрикса [9]. Экспериментальная работа была выполнена на 9 козах, которым была проведена правая верхняя лобэктомия. Животные были случайным образом распределены на две группы: опытная, которая получала бронхоскопическую инъекцию аутологичных МСК КМ на 7-е сутки после операции; контрольная, которой вводили бронхоскопически фибриновый клей. На 28-е сутки животных подвергали эвтаназии. У всех животных опытной группы было выявлено закрытие свища за счет пролиферации фибробластов в просвете и развития коллагенового матрикса, что было подтверждено гистологическим исследованием, компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией [22].

В работе авторов X. Хуе и соавт. (2019) была оценена эффективность терапии стволовыми клетками при несостоятельности пищеводного анастомоза путем применения МСК в фибриновом каркасе на специально созданной модели кролика. В опытной группе, по сравнению с контрольной, наблюдалась более высокая частота закрытия дефекта и более низкая частота инфицирования, а также снижение воспалительной реакции [23].

Не менее интересные данные представлены в экспериментальной работе M. Moriguama и соавт. (2022) [24]. Авторы описывают новый способ закрытия бронхиальных свищей на основе «биозаглушки». Для изготовления была использована технология 3D-биопринтинга с различными соотношениями МСК КМ, фибробластов и эндотелиальных клеток микрососудов легкого крысы. Результаты исследования показали, что этот метод способствует закрытию свищей [24].

В качестве способа закрытия бронхоплевральных свищей E. Spartalis и соавт. (2013) применили плазму, обогащенную тромбоцитами (ОбТП). Исследование было выполнено на 10 свиньях, рандомизированных на 2 группы: контрольная группа (пневмонэктомия)

и опытная группа (пневмонэктомия и введение ОбТП) [19]. ОбТП получали методом центрифугирования и выделения лейко-тромбоцитарной фракции. Для активации тромбоцитов и формирования геля добавляли раствор 10%-го CaCl_2 , затем вводили животным после пневмонэктомии непосредственно в зону культы. Через 4 недели животные подвергались эвтаназии и аутопсии с последующим гистологическим исследованием. Было установлено, что ОбТП стимулировала процесс заживления, так как процент грануляционной ткани, образовавшейся в культе, был значительно выше у животных опытной группы. Авторы сделали вывод, что применение ОбТП является выполнимым и надежным методом, не связанным с какими-либо отрицательными локальными или системными эффектами [19].

Другие группы сообщили о клинических примерах, раскрыв аналогичные успешные результаты, полученные с использованием МСК, других клеточных культур, ОбТП и матрикса, засеянного клетками [8, 9, 25, 26].

Клинические наблюдения

J.M. Aho и соавт. (2016) одними из первых представили клинический случай применения трансплантата из матрикса, засеянного аутологичными МСК, для лечения рецидивирующего бронхоплеврального свища [8]. МСК были выделены из жировой ткани, культивированы и засеяны на биоабсорбируемую сетку, которая была имплантирована в место БС. По данным бронхоскопии признаки рецидива отсутствовали через 3 мес., по результатам компьютерной томографии – через 16 мес. и клинического наблюдения – через 1,5 года. Не сообщалось о развитии нежелательных явлений, не были зафиксированы свидетельства злокачественной трансформации МСК *in situ*. Таким образом, в этом наблюдении была продемонстрирована эффективность клеточной терапии, показана возможность выделения и культивирования аутологичных МСК, полученных от пациентов в истощенном состоянии.

Случай успешного применения стромально-васкулярной фракции, выделенной из жировой ткани (СВФ-ЖТ) путем липоаспирации, был описан P.D. Álvarez и соавт. (2008) [27]. У пациента с онкологическим заболеванием легкого после оперативного вмешательства и курсов химиолучевой терапии через 2 года возник рецидив, в связи с чем выполнялись сеансы лазерной терапии, на фоне которых развивался прогрессирующий некроз с образованием трахеомедиастинальной фистулы. Учитывая все риски от оперативного вмешательства, было принято решение провести сеансы клеточной терапии. Результаты лечения были стойкими и стабильными, без каких-либо осложнений в течение 2-х лет наблюдения после лечения. Этой же группой описаны 2 клинических примера успешного лечения бронхоплевральной фистулы с использованием

все той же СВФ-ЖТ [25]. Ранее проводимая терапия в обоих случаях была рефрактерной к традиционному хирургическому лечению. Выделенную СВФ-ЖТ вводили в деэпителизированную область и свищевой ход. Последующее 3-летнее наблюдение показало успешное и стойкое закрытие свища, отсутствие побочных реакций, связанных с лечением.

В статье F. Petrella и соавт. (2015) упоминается метод бронхоскопического введения аутологичных МСК КМ для лечения БС, возникшего у 42-летнего пациента после правосторонней пневмонэктомии по поводу злокачественной мезотелиомы [28]. Больному была проведена аспирация костного мозга с последующей изоляцией и экспансией МСК. Далее однократно через бронхоскоп в культю правого главного бронха были введены 10 млн клеток. Через 60 дней бронхоскопическое исследование показало полное заживление свища.

Y. Zeng и соавт. (2019) описали случай успешного закрытия бронхоплеврального свища в результате введения через бронхоскоп МСК, выделенных из пуповины. Компьютерная томография, выполненная через 6 мес. после лечения, показала отсутствие дефекта, рецидива не наблюдалось в течение 2-х лет наблюдения [20].

Помимо МСК, в целях стимуляции регенерации используют культивированные фибробласты, являющиеся основными клетками соединительной ткани. Состояние основных внеклеточных компонентов соединительной ткани, коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон и межклеточного матрикса зависит от функциональной активности фибробластов. Ускорение заживления ран при введении фибробластов обусловлено также продукцией различных иммунологически активных факторов, влияющих на рост всех типов клеток в зоне повреждения. Культивирование дермальных фибробластов не требует специальных условий и имеет относительно небольшую себестоимость. Использование культивированных *in vitro* фибробластов получило широкое распространение и признание как безопасный и эффективный метод и представлено во многих обзорах [29].

Исследование с применением аллогенных фибробластов для лечения бронхиальных дефектов было проведено в Санкт-Петербурге [11]. В исследовании приняли участие 17 пациентов с бронхиальными свищами после пневмонэктомии. Во всех случаях несостоятельность культы главного бронха и эмпиема плевры развивалась на 6–22-е сут. послеоперационного периода. Всех пациентов лечили на 7–10-е сут. после диагностирования свищевого дефекта, диаметр которого составлял в среднем 5 мм. Клеточная терапия на основе фибробластов проводилась однократно. В 15 случаях была отмечена положительная динамика закрытия свища [11].

Одним из многообещающих методов в закрытии свищевых дефектов является применение аутологич-

ной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и ее производных. ОБТП действует как тканевый герметик, при этом тромбоциты инициируют заживление ран путем высвобождения факторов роста посредством дегрануляции α -гранул. Высвобождение этих факторов в месте повреждения активированными тромбоцитами действует на клетки, входящие в состав тканей, прилегающих к очагу поражения, вызывая изменения в процессах пролиферации, дифференцировки, синтеза белка, хемотаксиса и ангиогенеза. Помимо этого, ОБТП при взаимодействии с макрофагами подавляет высвобождение цитокинов и ограничивает воспаление, улучшая заживление и регенерацию тканей, стимулируя рост новых капилляров и ускоряя эпителизацию. Описаны результаты применения ОБТП в пульмонологии при лечении тяжелого кровохарканья, респираторных свищей, спонтанного пневмоторакса и разрыва трахеи [30].

Клинические примеры применения ОБТП для лечения свищей верхних дыхательных путей представлены в работе M. Wu и соавт. (2021) [31]. В описываемых 3-х случаях были диагностированы поздние свищи, размерами до 10 мм. Процедуру повторяли от 2 до 6 раз, в зависимости от динамики процесса. В одном случае дополнительно был установлен стент. Во всех случаях произошло закрытие свища. Осложнений во время лечения и симптомов, связанных со свищами, выявлено не было. Таким образом, применение ОБТП может иметь перспективы, что показано как в доклинических исследованиях, так и на клинических примерах.

Представлен положительный результат применения ОБТП в лечении бронхоплеврального свища, возникшего у пациента после трансплантации легких. Послеоперационный период осложнился правосторонним очаговым плевритом и эмпиемой плевры. Через 1 мес. после операции был диагностирован свищ правого главного бронха. Пациенту двукратно в течение недели выполнена процедура эндоскопического введения аутологичной ОБТП. Через 2 недели от начала лечения отсутствовали признаки свища, самочувствие пациента было удовлетворительным [32].

На момент написания обзора по международной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) обнаружено 4 зарегистрированных клинических исследования по изучению терапевтического потенциала клеточных технологий у пациентов со свищами верхних дыхательных путей. В исследовании № NCT02959333 оценивают эффективность применения амниотических эпителиальных клеток человека для лечения БС с участием 10 человек (Китай). В другом исследовании № NCT03792360 изучается эффективность СВФ-ЖТ в лечении пищеводных свищей и верхних дыхательных путей. Исследование проводят в США, в клинике Mayo Clinic, с участием 10 пациентов. Похожее исследование

№ NCT05270850 выполняют и в Китае, изучают эффективность применения СВФ-ЖТ в лечении рефрактерных доброкачественных стенозов и свищей дыхательных путей. Не менее интересное исследование проводится в Великобритании № NCT04435249 с целью оценки эффективности тканеинженерного продукта в устранении БС. Это исследование I/II фазы основано на использовании децеллюляризированного трахейного каркаса, засеянного аутологичными МСК-КМ.

Таким образом, клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей представлена разными технологиями, приводятся результаты как доклинических исследований, так и единичных клинических примеров.

Нами апробирован метод клеточной терапии на основе аутологичного лизата тромбоцитов и аллогенной культуры фибробластов (патент № RU 2691323 C1) [33]. Работа была одобрена локальным этическим комитетом (протокол заседания № 113) и носило характер одноцентрового ограниченного интервенционного исследования. При выявлении БС в послеоперационном периоде пациента включали в протокол исследования. После оформления информированного согласия проводили курс лечения, состоящий из введения аллогенных фибробластов, полученных из криобанка лаборатории, и аутологичного лизата тромбоцитов, выделенного из периферической крови пациента. Перед введением оба компонента смешивали в шприце и через эндоскопический инъектор производили инъекции по периметру свища в подслизистый слой. Процедура введения проводилась пятикратно через 1 день.

Клинические примеры применения клеточной терапии у пациентов в стационаре ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1».

Пациент № 1, мужчина, 71 год, поступил в плановом порядке в отделение торакальной хирургии

для проведения оперативного вмешательства по поводу центрального рака правого легкого. Пациенту была выполнена нижняя билобэктомия справа, лимфодиссекция. Послеоперационный период осложнился гемотораксом, что потребовало поднаркозной санации. Дренаж был удален по абсолютным показаниям. Через 18 дней при контрольной фибробронхоскопии (ФБС) были диагностированы признаки ишемии культи промежуточного бронха. Еще через 1 неделю спустя появилась гипертермия до 38 °С. Лечение по месту жительства было без эффекта, что потребовало повторной госпитализации. По данным ФБС был выявлен дефект в задней стенке культи промежуточного бронха размером 0,1×0,3 см, дно культи бронха в передней половине было выполнено фибрином, визуализировались отломки хрящевого полукольца (рис. 1а). На компьютерной томографии грудной клетки: признаки эмпиемы плевры справа, пневмония оставшейся доли правого легкого. Больному была выполнена видеоторакоскопическая санация справа, санация плевральной полости, дренирование плевральной полости. Учитывая анамнез, данные лабораторного и инструментального методов обследования было принято решение о включении пациента в протокол исследования по терапии бронхиальных свищей и показано длительное дренаженосительство. Курс лечения составил 3 раза через 1 день. На фоне удовлетворительного самочувствия и положительной бронхоскопической картины больной был выписан из стационара для продолжения амбулаторного лечения. Через 43 дня после начала терапии при контрольном обследовании данных за свищ получено не было (рис. 1б). При наблюдении через 6 мес. отсутствовали признаки прогрессирования основного заболевания, рецидива свища.

Пациент № 2, мужчина, 62 лет, находился на стационарном лечении по поводу диагноза: центральный

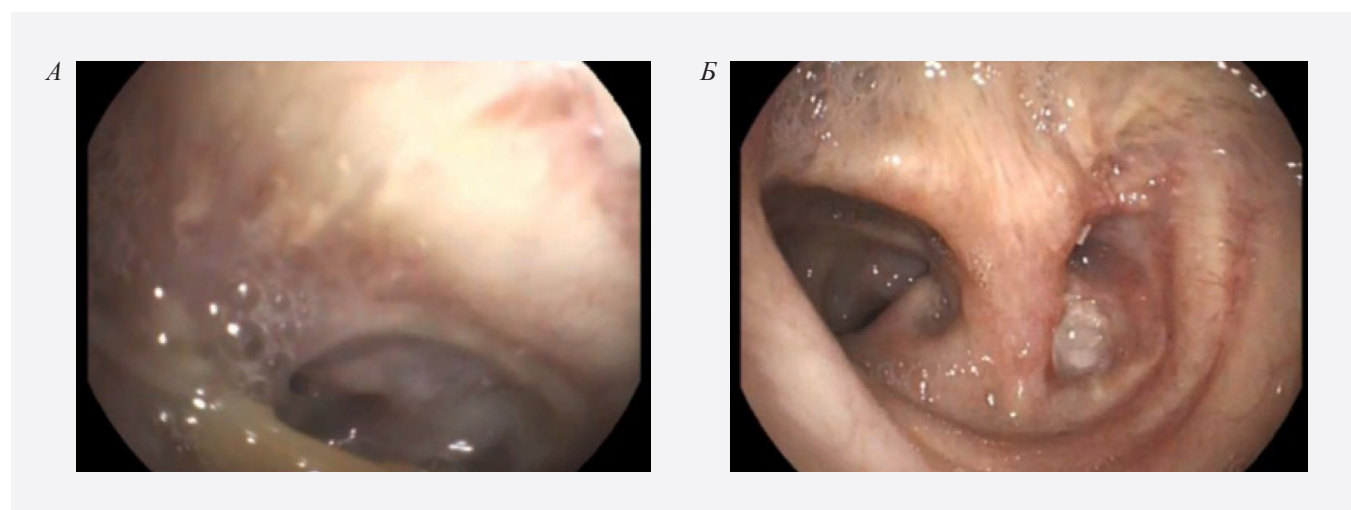


Рисунок 1. Клинический пример № 1. А) ФБС до лечения; Б) ФБС после лечения

Figure 1 Case No. 1. A) Fiberoptic bronchoscopy before treatment; Б) Fiberoptic bronchoscopy after treatment

рак левого легкого pT3N0M0, IIb стадии, плоскоклеточный, 2 клиническая группа. Больному выполнена пневмонэктомия слева, лимфодиссекция. На следующий день дренаж был удален и была сформирована пункционно постпневмонэктомическая полость. Через 7 дней при ФБС выявлена полная несостоятельность анастомоза культи бронха (рис. 2а). Культи ГБ была представлена обширным дефектом с захватом карины и медиальной стенки главного бронха справа до уровня верхнедолевого бронха справа, дефект открывался в постпневмонэктомическую полость, покрытую серым фибрином. Пациенту была выполнена видеоторакоскопическая санация, дренирование постпневмонэктомической полости. В день диагностики свища пациенту начата клеточная терапия согласно протоколу после оформления информированного согласия. Через 10 дней была отмечена положительная динамика (рис. 2б), через 1 мес. после начала терапии дефект полностью закрылся (рис. 2в). По данным гистологического исследования было выявлено гранулирующее воспаление стенки бронха и метapлазированный многослойный плоский эпителий. В послеоперационном периоде сразу после заживления свища пациенту были выполнены 3 курса химиотерапии. Динамическое наблюдение через 9 мес. не выявило убедительных данных за прогрессирование процесса и рецидив.

Пациент № 3, мужчина, 62 лет, в течение 6 мес. отмечал нарастание одышки. При рентгенологическом обследовании амбулаторно была выявлена пневмония. После курса антибиотикотерапии при дальнейшем обследовании выявлено злокачественное новообразование желудка и центральный рак верхней доли левого легкого. При этом у больного был отягощенный коморбидный фон: гипертоническая болезнь, ожирение, атеросклероз артерий

нижних конечностей. Пациенту проводилось этапное лечение, сначала была выполнена резекция желудка. Через 3 мес., как продолжение этапного лечения, было проведено оперативное вмешательство: верхняя лобэктомия слева с манжетной резекцией верхне-долевого бронха, с формированием анастомоза левого главного бронха-нижнедолевого бронха, который был циркулярно укрыт мобилизованным лоскутом перикардиальной клетчатки. Однако через 13 дней по данным ФБС выявлена несостоятельность этого анастомоза. Было принято решение о повторном оперативном вмешательстве с доудалением левого легкого по типу пневмонэктомии. Также проведена видеоторакоскопическая операция слева, санация плевральной полости. Через 10 дней после повторной операции выявлен дефект до 0,5 см в диаметре в культе главного бронха (рис. 3а). Постпневмонэктомическая полость была дренирована и начат курс клеточной терапии.

На фоне проводимого лечения была отмечена положительная динамика состояния культи бронха. Через 1 мес. с момента выявления дефекта по данным ФБС стенки культи главного бронха рубцово изменены, в дне визуализируются металлические скрепки и фиксированный фрагмент бронхиального хряща (рис. 3б). В заднелатеральной части, у основания одной из скрепок визуализируется дефект, частично прикрытый грануляциями, до 0,4 см в диаметре. Однако последующее наблюдение не выявило дефекта. Контроль через 5 мес. показал отсутствие дефекта и слепо заканчивающийся карман (рис. 3в).

Таким образом, представленный обзор литературы и клинические примеры демонстрируют перспективность применения клеточных технологий в лечении свищей верхних дыхательных путей. Несмотря на недостаточное количество работ, посвященных

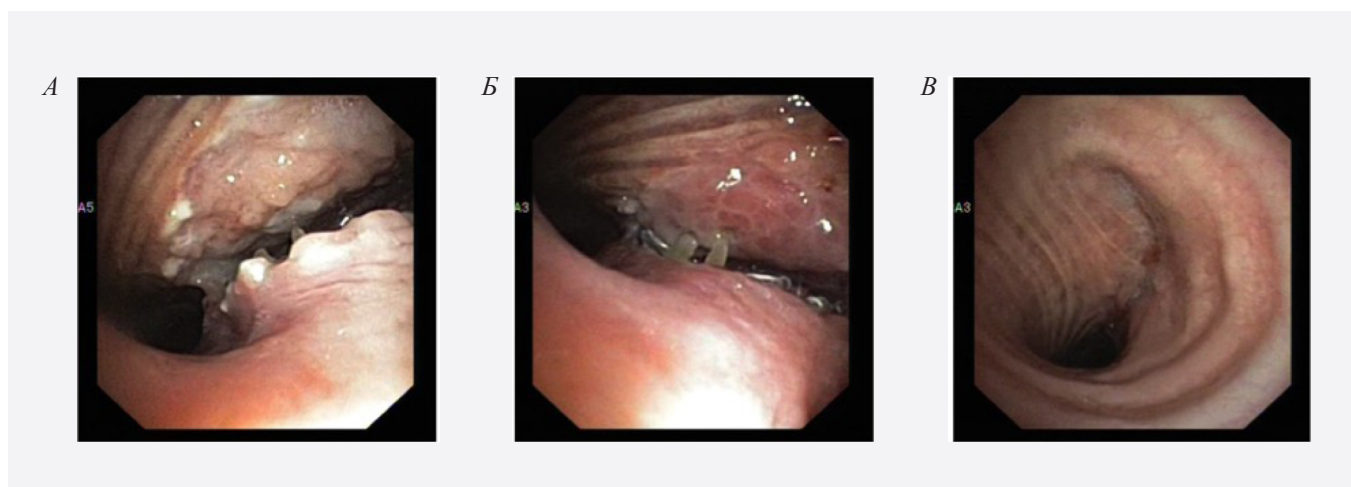


Рисунок 2. Клинический пример № 2. А) ФБС до лечения; Б) ФБС на фоне лечения, через 10 дней; В) ФБС после лечения
Figure 2. Case No. 2. A) Fiberoptic bronchoscopy before treatment; Б) Fiberoptic bronchoscopy on day 10 of treatment; В) Fiberoptic bronchoscopy after treatment

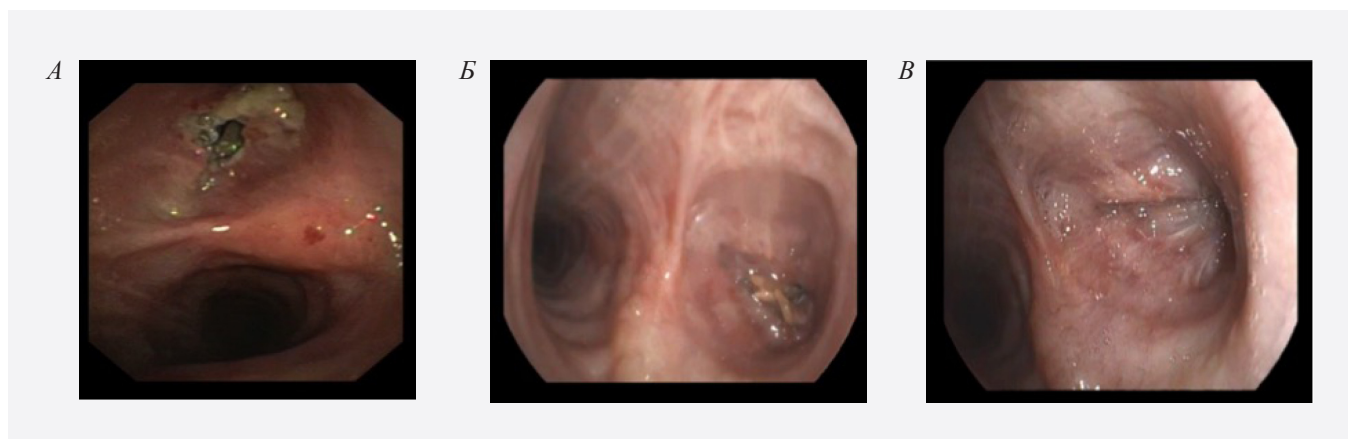


Рисунок 3. Клинический пример № 3. А) ФБС до лечения; Б) ФБС после лечения через 1 мес.; В) ФБС через 5 мес.
Figure 3. Case No. 3. А) Fiberoptic bronchoscopy before treatment; Б) Fiberoptic bronchoscopy a month after treatment; В) Fiberoptic bronchoscopy in 5 months

применению клеточных технологий в торакальной хирургии, и их ограничительный характер, вызванный, как правило, единичными клиническими случаями, интерес именно к этому направлению не снижается. Это, прежде всего, связано с патогенетическим обоснованием использования клеточной терапии. Результаты приведенных нами клинических примеров дополняют представления о возможностях клеточной терапии в торакальной хирургии. Полученные знания о безопасности и переносимости будут способствовать планированию будущих более крупных испытаний по использованию инновационных методов для дальнейшего улучшения клинических результатов.

Литература/References

- Mazzella A, Pardolesi A, Maisonneuve P, et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: risk factors and management, focusing on open-window thoracostomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):104–113. PMID: 29109057. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.10.003>
- Salik I, Vashisht R, Abramowicz AE. Bronchopleural Fistula. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30521186.
- Tokunaga Y, Kita Y, Okamoto T. Analysis of risk factors for bronchopleural fistula after surgical treatment of lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(6):311–319. PMID: 32224595. PMCID: PMC7801181. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.20-00010>
- Caushi F, Qirjako G, Skenduli I, et al. Is the flap reinforcement of the bronchial stump really necessary to prevent bronchial fistula?. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):248. PMID: 32917252. PMCID: PMC7488725. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01290-0>
- Trivisonno A, Nachira D, Boškoski I, et al. Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):451. PMID: 33097096. PMCID: PMC7583298. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01968-1>
- Lopez-Pastorini A, Eckermann C, Koryllos A, et al. Clinical and bronchoscopic aspects of bronchial healing after sleeve resection for lung cancer: a multivariate analysis on 541 cases. *J Thorac Dis.* 2022;14(4):927–938. PMID: 35572887. PMCID: PMC9096294. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1627>
- Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б. и др. Транс-стеральная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;(10):11–22. PMID: 33047581. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010111>
- Porkhanov VA, Polyakov IS, Kononenko VB, et al. Transsternal occlusion of main bronchi fistulae after pneumonectomy. *Khirurgiia (Mosk).* 2020;(10):11–22. (In English, Russ.). PMID: 33047581. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010111>
- 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>
- 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
- Benhamed L, Bellier J, Fournier C, et al. Postoperative ischemic bronchitis after lymph node dissection and primary lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):355–359. PMID: 21256268. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2010.09.021>
- 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 of bronchial fistulas. *Health – The Base of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them.* 2015;10(2):707–708. (In Russ.).
- Gaur P, Dunne R, Colson YL, Gill RR. Bronchopleural fistula and the role of contemporary imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):341–347. PMID: 24355543. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.009>
- Qureshi YA, Muntzer Mughal M, Markar SR, et al. The surgical management of non-malignant aerodigestive fistula. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):113. PMID: 30442164. PMCID: PMC6238307. <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0799-1>
- Bribriescio A, Patterson GA. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistula: from thoracoplasty to transsternal closure. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(3):323–335. PMID: 30054070. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.05.008>
- Clark JM, Cooke DT, Brown LM. Management of complications after lung resection: prolonged air leak and bronchopleural

fistula. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(3):347–358. PMID: 32593367. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.04.008>

16. Sakata KK, Reisenauer JS, Kern RM, et al. Extracellular matrix fistula plug for repair of bronchopleural fistula. *Respir Med Case Rep*. 2018;25:207–210. PMID: 30225191. PMCID: PMC6139537. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.09.010>

17. Gursoy S, Yazgan S, Ucvet A, et al. Postpneumonectomy 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>

18. Makidono K, Miyata Y, Ikeda T, et al. Bronchial mucosal ablation for bronchial stump closure in right pneumonectomy: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):71. PMID: 33596992. PMCID: PMC7890849. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02652-x>

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. PMCID: PMC3876827. <https://doi.org/10.1155/2013/864350>

20. Zeng Y, Gao HZ, Zhang XB, Lin HH. Closure of bronchopleural fistula with mesenchymal stem cells: case report and brief literature review. *Respiration*. 2019;97(3):273–276. PMID: 30368513. <https://doi.org/10.1159/000493757>

21. 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>

22. 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.athoracsurg.2013.10.032>

23. Xue X, Yan Y, Ma Y, et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(6):548–556. PMID: 30811100. PMCID: PMC6525560. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0137>

24. Moriyama M, Matsumoto K, Taniguchi D, et al. Successful use of bio plugs for delayed bronchial closure after pneumonectomy in experimental settings. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(4):660–667. PMID: 34738099. PMCID: PMC9026198. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab306>

25. 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>

26. 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)

27. Álvarez PD, García-Arranz M, Georgiev-Hristov T, García-Olmo D. A new bronchoscopic treatment of tracheomediastinal fistula using autologous adipose-derived stem cells. *Thorax*. 2008;63(4):374–376. PMID: 18364447. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083857>

28. Petrella F, Spaggiari L, Acocella F, et al. Airway fistula closure after stem-cell infusion. *N Engl J Med*. 2015;372(1):96–97. PMID: 25551543. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1411374>

29. 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>

30. 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>

31. Wu M, Lin H, Shi L, Huang L, Zhuang Y, Zeng Y. Bronchoscopic treatment of tracheobronchial fistula with autologous platelet-rich plasma. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):e129–e131. PMID: 32599054. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2020.05.047>

32. Siddique A, Sabbah BN, Arabi T, et al. Treatment of bronchial anastomotic fistula using autologous platelet-rich plasma post lung transplantation. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):204. PMID: 36002865. PMCID: PMC9404593. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01965-w>

33. Порханов В.А., Поляков И.С., Коваленко А.Л., Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А., Мунтян И.Н., авторы; Государственное бюджетное учреждения здравоохранения “Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ “НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского”), Коваленко А.Л., Порханов В.А., Поляков И.С., Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А., Мунтян И.Н., патентообладатели. Способ лечения бронхиальных свищей, возникших после резекционных операций на легких. Патент РФ № RU2691323C1. 11.06.2019.

Porkhanov VA, Polyakov IS, Kovalenko AL, Gilevich IV, Fedorenko TV, Kolomijtseva EA, Muntyan IN, inventors; Gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdeniya zdavookhraneniya “Nauchno-issledovatel'skij institut - Kraevaya klinicheskaya bolnitsa № 1 imeni professora S.V. Ochapovskogo” Ministerstva zdavookhraneniya Krasnodarskogo kraja (GBUZ “NII-KKB № 1 im. prof. S.V. Ochapovskogo”), Kovalenko AL, Porkhanov VA, Polyakov IS, Gilevich IV, Fedorenko TV, Kolomijtseva EA, Muntyan IN, assignees. Method of treating bronchial fistulas caused by resection of lungs. Russian patent RU2691323C1. June 11, 2019.

Сведения об авторах

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., заведующий отделением онкологии, Научно-исследовательский институт – 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>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, Научно-исследовательский институт – 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>

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

Потапова Валентина Рафаиловна, студент 5-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

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>

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>

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

Valentina R. Potapova, 5th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Conflict of interest: none declared.