

**ДУ « ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ
ІМ. В.Т. ЗАЙЦЕВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Спеціалізована вчена рада ДФ 64.567.001

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Кріцак Василь Васильович

УДК: 616.22-005.1-089.819

**Ендобронхіальні санації при резекціях легень та
пульмонектоміях**

Галузь «охорона здоров'я», 222 медицина
спеціалізація «хірургія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Кріцак В.В.

Науковий керівник: **Бойко Валерій Володимирович**, доктор медичних наук,
професор, член-кореспондент НАМН України

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Кріцак В.В. Ендобронхіальні санації при резекціях легень та пульмонектоміях. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня «Доктора філософії» (PhD), за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, 222- медицина. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» – Харків, 2020.

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ», спеціалізована вчена рада ДФ 64.567.001, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню завдань щодо покращення результатів хірургічного лікування хворих, яким виконуються резекції легень та пневмонектомії шляхом розроблення оптимальної хірургічної тактики лікування, спрямованої на зменшення летальності та частоти ускладнень.

Хірургічне лікування новоутворень легень відрізняється значним обсягом оперативного втручання та травматичністю.

Причинами ускладнень з боку дихальної системи є порушення мікроциркуляції, дренажної функції легень.

Порушення мікроциркуляції сприяє розвитку гіпоксії, яка ускладнюється наявністю в просвіті бронхіального дерева патологічного вмісту, та наявністю інфекційного агента.

Найбільш важкими і небезпечними ускладненнями хірургічного лікування раку легені є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальна нориця з розвитком емпієми плевральної порожнини, дифузний гнійний ендобронхіт.

Представлені ускладнення становлять у загальній структурі післяопераційних ускладнень 3 - 12%. Післяопераційна летальність поміж хворих з бронхіальними норицями відзначається у 21 - 30% випадків.

Одним з методів їхнього лікування є низькоінтенсивне лазерне опромінення, який широко використовується в загальній клінічній практиці. Але в торакальній хірургії застосовується стримано і обережно, у зв'язку з тим, що не до кінця вивчений механізм дії і його вплив на клітини пухлини.

Низькоінтенсивне лазерне випромінювання червоної частини спектра ($\lambda = 0,63-0,66$ мкм), створює не лише виражену протизапальну і стимулюючу регенерацію тканини дію, але й не стимулює активацію пухлини.

Однак, в доступній літературі практично відсутні роботи, присвячені застосуванню та оцінці ефективності фотодинамічної терапії в якості методу передопераційної підготовки бронхіального дерева та лікування післяопераційних ендобронхіальних ускладнень у пацієнтів після торакальних втручань.

Найбільш важкими та небезпечними ускладненнями хірургічного лікування раку легені є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальна нориця з розвитком емпієми плеври, дифузний гнійний ендобронхіт.

Післяопераційні ендобронхіальні ускладнення у хворих на рак легені перебігають тяжко і представляють значні труднощі при лікуванні, що значно погіршує якість життя радикально прооперованих хворих. Консервативне лікування бронхіальних нориць може бути успішним лише на ранніх стадіях формування нориці до утворення стійкого рубцевого каналу та тим більше, його епітелізації.

Запальний процес у слизовій бронхіального дерева звичайно супроводжується набряком та гіперемією слизової оболонки, зниженням її еластичності, контактною кровоточивістю і наявністю мокротиння у просвіті бронхіального дерева. При цьому відбувається погіршення дренажної функції миготливого епітелію з порушенням мікроциркуляції та накопиченням густого бронхіального секрету.

Загальновизнано, що стан епітелію бронхів у передопераційний період у хворих має вирішальне значення для перебігу регенераторних процесів у культурі бронха. З огляду на що успіх в лікуванні хронічних бронхітів визначається пошуком нових методів терапії, у тому числі тих, дія яких спрямована на стимуляцію регенераторних процесів.

Вивчення методів по застосуванню фотодинамічної терапії в

оперативній пульмонології, зокрема при лікуванні інфекцій трахеобронхіального дерева, що часто необхідно у передопераційний період вимагає практичного вирішення ряду питань науково-прикладного характеру. Оскільки в основі фотодинамічної терапії є приведення фотосенсибілізатора у збуджений стан світловим випромінюванням, збіг спектральних характеристик застосовуваних з'єднань та джерел випромінювання є необхідною умовою реалізації методики.

Дані щодо спектральних характеристик найбільш поширених антисептиків-фотосенсибілізаторів містять різночитання, зумовлені впливом молекулярного оточення, у першу чергу розчинника, на абсорбційні властивості хромофорів. З огляду на це було доцільним зняття спектральних характеристик цих речовин в умовах, наближених до їхнього клінічного застосування. З іншого боку, методичні особливості терапії запальних захворювань трахеобронхіального дерева із застосуванням фотосенсибілізаторів припускають істотні обмеження щодо джерел світла, зводячи тим самим діапазон застосовуваного випромінювання до видимого і ближнього інфрачервоного. Іншими словами ефективне застосування потенційних антисептиків-фотосенсибілізаторів з метою отримання антибактеріального ефекту, що перевищує їхній вихідний антибактеріальний ефект, можливо лише при забезпеченні збігу їхнього спектру поглинання з діапазоном застосовуваного джерела випромінювання. Все це вимагає попереднього вивчення та обґрунтування.

У роботі проведено клініко-статистичний аналіз випадків недостатності кукси головного бронха при порівнянні різних застосовуваних способів пластики кукси головного бронха у хворих після пневмонекомій та резекцій легень. Уточнено фактори ризику недостатності кукси головного бронха із зазначенням рівня їхньої прогностичної значимості.

Розроблена методика спектрального моніторингу групи барвників-фотосенсибілізаторів з погляду відповідності їхніх спектральних

характеристик джерелам світлового випромінювання видимого і ближнього інфрачервоного діапазонів, при поєднаній дії яких спостерігається фотодинамічний ефект, у результаті якого знищуються збудники запальних захворювань трахеобронхіального дерева.

Оптимізовані фізичні параметри випромінювання (довжина хвилі, мінімальна активна доза, експозиція). Встановлені мінімально активні концентрації барвників-фотосенсибілізаторів, оптимальні умови для ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації.

Розроблено ефективний метод профілактики недостатності кукси головного бронха з використанням фібрин-колагенової пластини.

Доповнено наукові дані щодо особливостей гістологічної картини репаративних процесів та кровопостачання в культі головного бронха, вкритою фібрин-колагеновою пластиною.

Ключові слова: резекції легень, бронхіальні санації, фото динамічна терапія.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Профілактика неспроможності кукси бронха після пневмонектомії. Медицина сьогодні і завтра. 2016; 4(73): 55-60.
2. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Оцінка ефективності ендоскопічної бронхіальної санації у хворих, оперованих з приводу новоутворень легень. Медицина неотложных состояний. 2017; 2(81): 117-123.
3. Кріцак В.В. Ускладнення після пневмонектомій та методи їх профілактики і лікування. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 2(75): 115-121.
4. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Выбор фотосенсибилизатора и параметров светового излучения для проведения эндоскопической эндобронхиальной фотодинамической терапии. Міжнародний медичний журнал. 2017; 2(90): 28-31.
5. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Предоперационная эндобронхиальная санация как подготовка к торакальным вмешательствам. Хабарлары. Республика Казахстан. 2017; 1(319): 208-213.
6. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Лечение воспалительных осложнений после пульмонэктомий и резекций легкого. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2017; 1: 3–13.
7. Бойко В.В., Кріцак В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Мінухін Д.В., Євтушенко Д.О. Шляхи підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з новоутвореннями легень. Клінічна хірургія. 2018; 12(85): 5-8.

8. Kritzak V., Ponomarova K., Minukhin D. Preoperative endobronchial sanitation as preparation for thoracic interventions. Eureka Health Sciences. 2020;.2: 46-52.
9. Кріцак В.В. Застосування ендобронхіальної фотодинамічної терапії при запальних захворюваннях легень. Науково-практична конференція «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 9 червня 2017 рік. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» м. Харків.
10. Boyko V.V., Kritsak V.V., Krasnoyaruszhskiy A.G. Endobronchial photodynamic therapy as a method of preoperative preparation of patients with lung tumors. European Surgery, Vol. 49, Supplement 1, 2017. P. 78.
11. Кріцак В.В. Пономарьова К.В. Методи профілактики та лікування післяопераційних ускладнень у хворих з легеневою патологією. XV Міжнародна науково-практична студентська конференція «Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього 2017. (усна доповідь)
12. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Шляхи підвищення ефективності хірургічного втручання у хворих з легеневою патологією. Асоціація хірургів 2018. (усна доповідь)
13. Boyko V.V., Kritsak V.V., Krasnoyaruszhskiy A.G., Klimova O. M., Yevtushenko D.O. The postoperative complications prevention in patients with lung tumors and concomitant endobronchitis. 60. Österreichischer chirurgen congress. Innsbruck 19-21 Juni 2019, Austria (постерна доповідь).
14. Деклараційний патент на корисну модель № 121397 від 11.12.2017,. Спосіб профілактики неспроможності кукси бронха після пневмонектомії / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03444; заявл. 10.04.2017.

15. Деклараційний патент на корисну модель № 121399 від 11.12.2017, Спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03488; заявл. 10.04.2017.

SUMMARY

Kritsak V.V. Endobronchial sanation with resection of lungs and pulmonectomy. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. The dissertation for the degree of "Doctor of Philosophy" (PhD), specialty 14.01.03 - surgery, 222 - medicine. SI "Institute of General and Emergency Surgery. V.T. Zaitseva NAMNU "- Kharkiv, 2020.

SI "Institute of General and Emergency Surgery. V.T. Zaitseva NAMSU ", specialized academic council of the State Fund 64.567.001, Kharkiv, 2020.

The dissertation is devoted to solving the problem of improving the results of surgical treatment of patients undergoing resection of lungs and pulmonectomy by developing an optimal surgical treatment tactic aimed at reducing lethality and frequency of complications. Surgical treatment of tumors of tumors differs by the volume of surgical intervention and traumaticity.

The causes of complications from the respiratory system are microcirculatory disturbances, drainage of the lungs. Violation of microcirculation promotes the development of hypoxia, which is complicated by the presence in the lumen of the bronchial tree of pathological content, as well as the presence of an infectious agent.

The most severe and dangerous complications of surgical treatment of lung cancer are bronchoplural, which include the failure of bronchial cousin, bronchial fistula with the development of empyema of the pleural cavity, diffuse purulent endobronchitis.

The complications presented are in the overall structure of postoperative complications of 3 - 12%. Postoperative lethality among patients with bronchial fistulas is noted in 21 - 30% of cases.

One of them is the low-intensity laser irradiation method, which is widely used in general clinical practice. However, in thoracic surgery, it is used carefully and cautiously, because the mechanism of action and its effect on tumor cells is not fully understood.

Low intensity laser radiation of the red part of the spectrum ($\lambda = 0,63-0,66$),

provides not only the expressed anti-inflammatory and stimulating regeneration of the tissue effect, but also does not stimulate tumor growth.

However, in the available literature, there is practically no work on the application and evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy as a method of preoperative preparation of the bronchial tree and the treatment of postoperative endobronchial complications in patients after thoracic troubles.

The most difficult and dangerous complications of surgical treatment of lung cancer are bronchopulmonary disorders, which include the failure of bronchial cuff, bronchial fistula with the development of pleural empyema, diffuse purulent hemorrhagic fever. Postoperative endobronchial complications in patients with lung cancer are difficult to cope with, present great difficulties in treating and significantly impair the quality of life of radically operated patients.

Conservative treatment of bronchial fistulas can be successful only in the early stages of the formation of the fistula, to the formation of a stable scar duct and its epithelization. The inflammatory process in the mucous bronchial tree is usually accompanied by edema and hyperemia of the mucous membrane, decreased elasticity, contact bleeding and the presence of sputum in the lumen of the bronchial tree.

At the same time, there is a deterioration of the drainage function of the ciliated epithelium, with a violation of microcirculation and the accumulation of thick bronchial secretion. It is generally acknowledged that the state of the bronchial epithelium in the preoperative period in patients is crucial for the course of regenerative processes in the bronchial cuff.

Therefore, at present, the success in the treatment of chronic bronchitis is determined by the search for new therapies, including those whose action is aimed at stimulating regenerative processes.

The development of work on the use of photodynamic therapy in operative pulmonology, in particular for treating infection of tracheobronchial tree, which is

often needed in the preoperative period, requires a practical solution to a number of issues of a scientific and applied nature.

Since the basis of the photo of dynamic therapy is the reduction of photosensitizer to the excited state of light radiation, the coincidence of the spectral characteristics of the compounds used and the sources of radiation is a prerequisite for the implementation of the principle of the method.

Data on the spectral characteristics of the most common antiseptics-photosensitizers contain discrepancies due to the influence of the molecular environment, primarily solvent, on the absorption properties of chromophore.

Therefore, it was expedient to remove the spectral characteristics of these substances in conditions close to the conditions of their clinical application. On the other hand, the methodical features of the therapy of inflammatory diseases of the tracheobronchial tree with the use of photosensitizers impose significant restrictions on the sources of light, thus reducing the range of radiation used to the visible and near infrared. In other words, the effective use of potential antiseptics-photosensitizers in order to obtain an antibacterial effect that exceeds their initial antibacterial effect is possible only if their absorption spectrum coincides with the range of the radiation source used.

All this requires preliminary study and justification. In this work, a clinical and statistical analysis of cases of insufficiency of the main bronchus cortex is made, when comparing different methods of plastic surgery of the head bronchus cuticle in patients after pneumonectomy and resection of lungs.

The risk factors for the failure of the main bronchus cortex with the level of their prognostic significance are specified.

The method of spectral monitoring of a group of dyes-photosensitizers is developed in view of the correspondence of their spectral characteristics to the sources of light radiation of the visible and near-infrared bands, with the combined effect of which there is a photodynamic effect, which results in the destruction of pathogens of inflammatory diseases of the tracheobronchial tree.

Optimized physical parameters of radiation (wavelength, minimum active dose, exposure). Minimum active concentrations of dye-photosensitizer, optimal conditions for endoscopic photodynamic bronchosanation are established.

An effective method of prophylaxis of the deficiency of the main bronchus cortex with the use of fibrins of the collagen plate was developed.

The scientific data is added to the features of the histological picture of reparative processes and blood supply in the cult of the main bronchus, covered with fibrin by a collagen plate.

Key words: resection of lungs, bronchial sanation, photodynamic therapy.

LIST PUBLICATIONS OF THE APPLICANT

1. Boyko VV, Krasnoyarskiy AG, Kritsak VV Prevention of bronchial stump failure after pneumonectomy. *Medicine today and tomorrow*. 2016; 4 (73): 55-60.
2. Boyko VV, Krasnoyarskiy AG, Groma VG, Kritsak VV Evaluation of the effectiveness of endoscopic bronchial rehabilitation in patients operated on for lung tumors. *Emergency medicine*. 2017; 2 (81): 117-123.
3. Kritsak VV Complications after pneumonectomy and methods of their prevention and treatment. *Experimental and clinical medicine*. 2017; 2 (75): 115-121.
4. Boyko VV, Krasnoyarskiy AG, Kritsak VV Selection of photosensitizer and light radiation parameters for endoscopic endobronchial photodynamic therapy. *International Medical Journal*. 2017; 2 (90): 28-31.
5. Boyko VV, Krasnoyarskiy AG, Kritsak VV Preoperative endobronchial rehabilitation as preparation for thoracic interventions. *Messages. Republic of Kazakhstan*. 2017; 1 (319): 208-213.
6. Boyko VV, Krasnoyarskiy AG, Groma VG, Kritsak VV Treatment of inflammatory complications after pulmonectomy and lung resection. *Bulletin of the Bashkir State Medical University*. 2017; 1: 3–13.
7. Boyko VV, Kritsak VV, Krasnoyarskiy AG, Groma VG, Minukhin DV, Yevtushenko DO Ways to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with lung tumors. *Clinical surgery*. 2018; 12 (85): 5-8.
8. Kritsak V., Ponomarova K., Minukhin D. Preoperative endobronchial sanitation as preparation for thoracic interventions. *Eureka Health Sciences*. 2020; .2: 46-52.

9. Kritsak VV Application of endobronchial photodynamic therapy in inflammatory lung diseases. Scientific and practical conference "Trends in clinical and experimental surgery" June 9, 2017. State Institution "Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.
10. Boyko VV, Kritsak VV, Krasnoyaryuzhskiy AG Endobronchial photodynamic therapy as a method of preoperative preparation of patients with lung tumors. European Surgery, Vol. 49, Supplement 1, 2017. P. 78.
11. Kritsak VV Ponomareva KV Methods of prevention and treatment of postoperative complications in patients with pulmonary pathology. XV International scientific-practical student conference "Scientific potential of youth - the progress of medicine of the future 2017. (oral report).
12. Boyko VV, Krasnoyaryuzhsky AG, Groma VG, Kritsak VV Ways to increase the effectiveness of surgery in patients with pulmonary pathology. Association of Surgeons 2018. (oral report).
13. Boyko VV, Kritsak VV, Krasnoyaryuzhskiy AG, Klimova OM, Yevtushenko DO The postoperative complications prevention in patients with lung tumors and concomitant endobronchitis. 60. Österreichischer chirurgen congress. Innsbruck 19-21 June 2019, Austria (poster).
14. Declarative patent for a utility model № 121397 dated 11.12.2017 „Method for prevention of bronchial stump failure after pneumonectomy / V.V. Boyko, A.G. Krasnoyaryuzhsky, VG Groma, B.B. Kritsak, applicant and patent owner of the State Institution “Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaitseva National Academy of Medical Sciences of Ukraine ”- № u2017 03444; declared 04/10/2017
15. Declaratory patent for a utility model № 121399 dated 11.12.2017, Method of endoscopic rehabilitation of the tracheobronchial tree / V.V. Boyko, A.G. Krasnoyaryuzhsky, VG Groma, B.B. Kritsak, applicant and patent owner of the State Institution "Institute of General and Emergency

Surgery. V.T. Zaitseva National Academy of Medical Sciences of
Ukraine "- № u2017 03488; declared 04/10/2017

ЗМІСТ

ВСТУП

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....

- 1.1. Ендоскопічні бронхосанації як спосіб профілактики післяопераційних ускладнень
- 1.2. Клініко-фізіологічні аспекти застосування фотодинамічної терапії
- 1.3. Протимікробна ендоскопічна фотодинамічна терапія і перспективи її застосування при лікуванні запальних трахеобронхіальних уражень
- 1.4. Проблема недостатності кукси бронха в хірургії легень

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....

- 2.1 Матеріали дослідження.....
- 2.2. Методи дослідження.....

РОЗДІЛ 3 ВИБІР ФОТОСЕНСИБІЛІЗАТОРА ТА ПАРАМЕТРІВ СВІТЛОВОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОЇ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

- 3.1. Параметри оптичного поглинання фотосенсибілізаторів-антисептиків
- 3.2. Вивчення впливу барвників-фотосенсибілізаторів та світлового випромінювання на ростові властивості збудника

РОЗДІЛ 4 ЕНДОБРОНХІАЛЬНІ САНАЦІЇ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО РЕЗЕКЦІЙ ЛЕГЕНЬ ТА ПУЛЬМОНЕКТОМІЙ

- 4.1. Оцінка ефективності застосування ендоскопічної ендобронхіальної фотодинамічної бронхосанації за клініко-лабораторними даними

РОЗДІЛ 5 ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ВИКОНАННІ ПУЛЬМОНЕКТОМІЙ ТА РЕЗЕКЦІЙ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

5.1 Хірургічна тактика у пацієнтів групи порівняння

5.2 Хірургічна тактика у пацієнтів основної групи

РОЗДІЛ 6 РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИК ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРОМОЖНОСТІ КУКСИ БРОНХА

6.1. Гістологічні зміни зони пластики кукси бронху у пацієнтів досліджуваних груп

6.2. Результати лікування оперованих основної групи та групи порівняння

Розділ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ВИСНОВКИ.....

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....

ДОДАТКИ.....

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГБ — головний бронх

ДТ — діагностична торакотомія,

ІКЗ — інтегральний коефіцієнт запалення,

КТ — комп'ютерна томографія,

МРТ — магнітно-резонансна томографія,

НІЛО — низько інтенсивне лазерне опромінення,

НКБ — неспроможність кукси бронха,

ПЕ — пульмонектомія,

РД — рентгенологічне дослідження,

РЛ — резекція легені,

СКТ — спіральна комп'ютерна томографія,

ТБТ — трахеобронхіальне дерево,

ТТ — торакотомія,

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії,

УЗД — ультразвукове дослідження,

ФС — фотосенсибілізатор,

ФДТ – фотодинамічна терапія.

ВСТУП

Актуальність теми. В останні роки розвиток грудної хірургії характеризується помітним прогресом у профілактиці гнійних бронхо-плевральних ускладнень після пневмонектомій (ПЕ) та резекцій легень. Частота післяопераційних ускладнень знаходиться на рівні 32-43% [48, 174].

Значні досягнення в оперативній техніці легеневої хірургії та наявність сучасних медикаментозних засобів боротьби з гнійною інфекцією дозволили знизити рівень післяопераційних ускладнень і летальності після ПЕ і резекцій легень. Однак, недостатність кукси головного бронха, як і раніше, містить вагомий відсоток у загальній структурі ускладнень. Використання в хірургічній практиці традиційних загальноприйнятих методів профілактики недостатності бронхіальних швів після пневмонектомії супроводжується високим рівнем цього ускладнення [89, 182].

Значення післяопераційних ускладнень у торакальній хірургії важко переоцінити, вони є причиною летальних наслідків, подовжують терміни лікування, призводять до інвалідності [27, 88, 190].

Найбільш тяжкими і небезпечними ускладненнями хірургічного лікування раку легень є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальна нориця з розвитком емпієми плевральної порожнини, дифузний гнійний ендобронхіт [119].

На думку різних авторів наведені ускладнення становлять у загальній структурі післяопераційних ускладнень 3 – 12%. Післяопераційна летальність поміж хворих з бронхіальними норицями відзначається у 21 – 30% оперованих. Одна з причин виникнення таких ускладнень – обтурація дихальних шляхів слизом, мокротинням, звертками крові. За даними літератури частота ускладнень коливається від 4-5 до 20-35% [4, 38].

Незважаючи на вдосконалення методів оперування і передопераційної підготовки, безпосередні результати радикальних операцій з приводу раку легень та гнійних захворювань залишаються незадовільними [67, 171].

Післяопераційні ендобронхіальні ускладнення у хворих даної категорії важко перебігають і представляють значні труднощі при лікуванні і значно погіршують якість життя прооперованих хворих [7, 92].

Запальний процес у слизовій бронхіального дерева часто супроводжується набряком та гіперемією слизової оболонки, зниженням її еластичності, контактною кровоточивістю і наявністю мокротиння у прозорі бронхіального дерева. При цьому відбувається погіршення дренажної функції миготливого епітелію з порушенням мікроциркуляції та накопиченням густого бронхіального секрету [67, 166].

Одним з нових напрямів боротьби з інфекцією є протимікробна фотодинамічна терапія – ФДТ (M. Wilson, J. Dobson, W. Harvey, 1992; Э.Ф. Странадко, 2000). Метод дозволяє уникнути небажаної місцевої дії антибіотиків та їхньої алергічної дії, ефективний за наявності антибіотико резистентних штамів збудників [10, 139].

Фотодинамічна антимікробна терапія (ФТД) – це спосіб інактивації мікробних клітин за допомогою фотосенсибілізатора і джерела випромінювання відповідної довжини хвилі. У даний час інтерес до вивчення проблеми фотодинамічного впливу на патогенну мікрофлору відродився вже на значно більш високому науково–методичному рівні. Використання ФДТ для знищення патогенних мікроорганізмів має значний медичний і технологічний потенціал. При лікуванні гнійної інфекції фотодинамічна терапія має ряд переваг перед традиційними методами антибактеріальної терапії [55, 111]. Оскільки в основі ФДТ має місце приведення фотосенсибілізаторів у збуджений стан світловим випромінюванням, збіг спектральних характеристик застосовуваних з'єднань і джерел випромінювання є необхідною умовою реалізації принципу методу. У той же час, дані літератури стосовно спектральних характеристик найбільш поширених антисептиків-фотосенсибілізаторів містять різночитання, зумовлені впливом молекулярного оточення, у першу чергу розчинника, на абсорбційні властивості хромофорів [52].

Ендоскопічні бронхіальні санації широко застосовуються з метою профілактики до та післяопераційних ускладнень. Причинами ускладнень з боку дихальної системи є порушення мікроциркуляції, дренажної функції легень [104].

Проблема профілактики неспроможності кукси бронха (НКБ) у хірургії легені до даного часу залишається на вістрі уваги хірургів. З цією метою запропоновано і використовуються різноманітні підходи до зниження частоти недостатності швів бронха [79, 164].

Впровадження прогресивних наукових досягнень у клінічну практику дозволяє знижувати рівень недостатності бронхіальних швів після пневмонектомії менше 5% [49].

У хірургії легені добре зарекомендували себе різні клейові композиції. Були спроби формування кукси головного бронха окремими вузловими швами у поєднанні з укріпленням фібриновим клеєм [138]. Робилися поодинокі спроби використовувати фібрин–колагенову пластину Тахокомба при пластиці кукси бронха [159].

Проте доступній літературі практично відсутні роботи, присвячені застосуванню та оцінці ефективності фотодинамічної терапії в якості методу передопераційної підготовки бронхіального дерева та лікування післяопераційних ендобронхіальних ускладнень у хворих після торакальних втручань. Незважаючи на велику кількість способів закриття кукси бронха та їх різних модифікацій, жоден із запропонованих методів не позбавлений ряду недоліків, немає єдиного підходу до профілактики неспроможності кукси бронха.

Таким чином, проблема запобігання та лікування запальних ускладнень у хворих після пневмонектомій та резекцій легень далека від вирішення. З урахуванням важливості та актуальності вирішення перелічених питань планується дане дослідження.

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, планами, темами.

Роботу виконано у відділенні хірургії органів грудної порожнини ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» у межах планової НДР відділення П 01.17 «Розробити хірургічну тактику при ускладненій бронхоектатичній хворобі з використанням мініінвазивних технологій», № держреєстрації 0117U000340, дослідження є фрагментом НДР.

Мета дослідження - покращення результатів хірургічного лікування хворих яким виконуються резекції легень та пневмонектомії, шляхом розроблення оптимальної хірургічної тактики лікування із застосуванням ендоскопічної бронхіальної санації.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз випадків виникнення неспроможності кукси головного бронха при резекціях легень та пневмонектоміях.
2. Вивчити спектр оптичного поглинання фотосенсибілізаторів ближнього інфрачервоного спектрального діапазонів з метою виявлення більш перспективних для ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації.
3. Вивчити вплив фотосенсибілізаторів та джерел світлового випромінювання на перебіг запальних процесів трахеобронхіального дерева передопераційний період. Визначити оптимальні умови для проведення протимікробної ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації.
4. Удосконалити метод закриття кукси головного бронха з використанням фібрин-колагенової пластини.
5. Провести порівняльну оцінку ефективності застосовуваних способів профілактики недостатності кукси головного бронха та визначити їх практичну значимість.

Об'єкт дослідження – неспроможність кукси головного бронха, запальні ускладнення.

Предмет дослідження: морфологічні зміни тканин у ділянці кукси бронха, мікробіологічні показники, методи профілактики ускладнень оперативного лікування та їхні результати.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, мікробіологічні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уточнено характер мікрофлори бронхіального дерева при підготовці хворих до оперативного втручання на легенях.

Уточнено особливості запального процесу при ендобронхітах неспецифічного генезу.

Вперше вивчено особливості поглинання світлових променів різної довжини барвниками-антисептиками з метою їх застосування при фотодинамічній терапії.

Вперше уточнено дози і концентрацію барвників-фотосенсибілізаторів при проведенні фотодинамічної терапії.

Уточнено особливості і алгоритм фотодинамічної терапії.

Уточнено особливості клітинної регенерації у зоні кукси бронха після ФДТ у комбінації із застосуванням фібрин-колагенової пластини.

Вперше вивчена відповідність спектральних характеристик групи барвників до спектральних характеристик джерел світлового випромінювання видимого і ближнього інфрачервоного діапазонів при поєднаній дії яких відбувається фотодинамічний ефект.

Вивчені фізичні параметри випромінювання, а саме: довжина хвиль, мінімально активна доза та експозиція, які можуть бути застосовані з різними барвниками-антисептиками при проведенні фотодинамічного опромінення. Встановлені мінімально активні концентрації барвників-фотосенсибілізаторів, оптимальні умови для ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації та виокремлено найбільш активний поміж них – метиленовий синій.

Уточнено особливості метода профілактики недостатності кукси головного бронха шляхом ФДТ з використанням фібрин-колагенової пластини.

Доповнено наукові дані щодо особливостей гістологічної картини репаративних процесів та кровопостачання в культі головного бронха після фотодинамічної терапії, поєднаної із застосуванням фібрин-колагеновою пластиною.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Встановлена можливість профілактики неспроможності кукси бронхів після пневмонектомій і резекцій легень альтернативним шляхом до антибактеріальної терапії на ґрунті фотодинамічної терапії.

Вивчені можливості деконтамінації бронхіального дерева шляхом фотодинамічної терапії, що потребує подальшого удосконалення.

Отримані результати в ході проведення клінічного дослідження розкривають нові можливості для широкого застосування методу профілактики неспроможності кукси бронха з урахуванням використання фотодинамічної терапії не тільки при злоякісних захворюваннях легень, а й інших нозологічних одиницях, що може бути поштовхом до вивчення даного методу в інших галузях хірургії.

Результати досліджень впроваджено у роботу хірургічних відділень ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», КУОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. А.І. Мещанінова». Основні положення проведених досліджень використовуються у навчальному процесі на кафедрі хірургії №1 ХНМУ.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено мету та завдання дослідження; самостійно проведено науковий інформаційно-патентний пошук, систематизацію та аналіз наукових джерел літератури з досліджуваної проблеми. Здобувачем проведено підбір та аналіз фактичного матеріалу, його статистичне опрацювання. Дисертант особисто брав участь в

обстеженні та хірургічному лікуванні більшості хворих (75%), також самостійно сформулював висновки та практичні рекомендації, провів статистичну обробку результатів дослідження

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації доповідались на науково-практичній конференції «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 9 червня 2017 рік, в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» Харків, Україна, European Surgery, 2017, Vienna, Austria, на XV Міжнародній науково-практичній студентській конференції «Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього», 2017, Ужгород, Україна, на конференції Асоціації хірургів, у жовтні 2018, Харків, Україна, 60.Osterreichischer chirurgen congress, 19-21 June 2019, Innsbruck, Austria.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, у тому числі 8 статей, з них: 5 у наукових фахових виданнях, що рекомендовані МОН України, 3 статті – в іноземних журналах, 5 тез та 2 деклараційних патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура роботи.

Загальний обсяг роботи – 177 сторінка тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків; ілюстрована 37 рисунками та 32 таблицями. Перелік літератури містить 204 джерел, з них 73 кирилицею та 135 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості післяопераційних бронхіальних ускладнень

Відомо, що захворюваність на злоякісні новоутворення легень мають тенденцію до збільшення [67]. З огляду на це оперативне лікування захворювань легень досить поширене.

Хірургічне лікування новоутворів легень відрізняється значним обсягом оперативного втручання та травматичністю [6, 89, 100].

Причинами ускладнень з боку дихальної системи є порушення мікроциркуляції, дренажної функції легень [28, 68, 80, 197].

Ендоскопічні бронхіальні санації широко застосовуються для профілактики до - і післяопераційних ускладнень у хворих, оперованих з приводу новоутворів легень [4, 8, 45, 70, 178].

Порушення мікроциркуляції сприяє розвитку гіпоксії, яка ускладнюється наявністю в прозорі бронхіального дерева патологічного вмісту, з наявністю в ньому інфекційних агентів [17, 99, 105].

Аналіз післяопераційних ускладнень у 1145 хворих, оперованих з приводу рака легень (1980 по 1992 рр.) [186], показав, що більше половини всіх виниклих ускладнень (62,8%) є гнійно-запальні. Причому при розвитку недостатності швів бронха летальний результат спостерігався у 42% оперованих (у 11 з 26 хворих).

Боротьба з післяопераційними ускладненнями забирає багато сил у хворих і хірургічних відділень, вимагає великих матеріальних витрат.

Найбільш тяжкими і небезпечними ускладненнями хірургічного лікування раку легень є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальна нориця з розвитком емпієми плевральної порожнини, дифузний гнійний ендобронхіт [68, 118].

На думку різних авторів, представлені ускладнення становлять у загальній структурі післяопераційних ускладнень 3–12% [76]. Післяопераційна летальність поміж хворих з бронхіальними норицями трапляється у 21 – 30% випадків [109].

Одним з них є метод лікування цих ускладнень низькоінтенсивне лазерне опромінення, який широко використовується у загальній клінічній практиці. У торакальній хірургії метод застосовується стримано і обережно, у зв'язку з тим, що не до кінця вивчений механізм його дії і вплив на пухлинні утвори [79, 98].

У ряді експериментальних та клінічних робіт показано, що низькоінтенсивне лазерне випромінювання червоної частини спектра ($\lambda = 0,63\text{--}0,66$ мкм), створює не лише виражену протизапальну та стимулюючу регенерацію тканин дію, а також не стимулює зростання пухлини [66, 138].

Однак, в доступній літературі практично відсутні роботи, присвячені застосуванню та оцінці ефективності фотодинамічної терапії в якості методу передопераційної підготовки бронхіального дерева та лікування післяопераційних ендобронхіальних ускладнень у пацієнтів після торакальних втручань.

Профілактика НКБ, яка призводить до формування бронхіальних нориць, залишається для хірургів найважливішим напрямком при операціях на легенях. Такі грізні післяопераційні ускладнення як бронхіальні нориці і пов'язані з ними емпієми плеври являють собою одні з основних причин летальності після ПЕ. Летальність після ПЕ навіть в останні роки пов'язана з бронхіальними норицями, у 10-70% [166, 178].

1.2 Ендоскопічні бронхосанації як спосіб профілактики післяопераційних ускладнень.

Незважаючи на вдосконалення методик оперування і передопераційної підготовки, безпосередні результати радикальних операцій з приводу захворювань легень залишаються незадовільними, а саме післяопераційні

ускладнення трапляються у 5–37,5% оперованих хворих [47, 59, 99, 100, 159].

Найбільш тяжкими і небезпечними ускладненнями хірургічного лікування раку легень є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальна нориця з розвитком емпієми плеври, дифузний гнійний ендобронхіт [92, 106].

На думку різних авторів, представлені ускладнення становлять у загальній структурі післяопераційних ускладнень 3–12%. Післяопераційна летальність поміж хворих з бронхіальними норицями відзначається у 21–30% оперованих [157, 166, 198, 204].

Післяопераційні ендобронхіальні ускладнення у хворих на рак легень перебігають тяжко і представляють значні труднощі при лікуванні, значно погіршують якість життя радикально прооперованих хворих. Консервативне лікування бронхіальних нориць може бути успішним лише на ранніх стадіях формування нориць, до утворення стійкого рубцевого каналу і тим більше, його епітелізації [7, 12, 57, 88, 159, 200].

Запальний процес у слизовій бронхіального дерева звичайно супроводжується набряком і гіперемією слизової оболонки, зниженням її еластичності, контактною кровоточивістю і наявністю мокротиння в прозорі бронхіального дерева. При цьому відбувається погіршення дренажної функції миготливого епітелію з порушенням мікроциркуляції та накопиченням густого бронхіального секрету [98]. Загальновизнано, що стан епітелію бронхів у передопераційний період має вирішальне значення для перебігу регенераторних процесів у культурі бронха. Тому, в даний час успіх в лікуванні хронічних бронхітів визначається пошуком нових методів терапії, в тому числі тих, дія яких спрямована на стимуляцію регенераторних процесів [31, 55, 75, 101, 129, 189, 203]. Одним з таких є методів є низькоінтенсивне лазерне випромінювання, яке широко використовується у загальній клінічній практиці. Але у торакальній хірургії метод застосовується стримано і обмежено, у зв'язку з тим, що не до кінця вивчений механізм його дії на клітини пухлин [117].

У ряді експериментальних та клінічних робіт показано, що низькоінтенсивне лазерне випромінювання червоної частини спектра ($\lambda = 0,63\text{-}0,66$ мкм), справляє не лише виражену протизапальну і стимулюючу регенерацію тканини дію, але і не стимулює зростання пухлини [183]. Однак в доступній літературі практично відсутні роботи, присвячені застосуванню фотодинамічної терапії в якості методу передопераційної підготовки бронхіального дерева і лікування післяопераційних ендобронхіальних ускладнень після торакальних втручань.

Одним з нових напрямків є використання бронхоскопічних санацій з ендобронхіальним впливом лазерного випромінювання [3, 19, 39, 63, 84, 123].

Справжньою революцією в бронхології стало створення у 1968 р. S.Ikeda, N.Vahai, S. Ishikava гнучкого фібробронхоскопу, за допомогою якого з'явилася можливість оглядати часткові, сегментарні і субсегментарні бронхи всіх відділів бронхіального дерева, проводити візуально контрольовану біопсію, вводити лікарські розчини [149]. Бронхофіброскопія стала з успіхом виконуватися у амбулаторних умовах, у пульмонологічних стаціонарах та кабінетах, в відділеннях реанімації. Створення високоенергетичних медичних лазерів визначило новий напрямок у бронхології – оперативну ендоскопію [3, 57, 186, 197]. З метою оцінки поширеності процесу у трахеобронхіальному дереві і характеру змін слизової оболонки, використовується класифікація, запропонована Г.И. Лукомским і співавт., (1982). Які виділяють: дифузний бронхіт, який поширюється на всі ендоскопічно видимі бронхи; частковий дифузний бронхіт – запалення верхньодольового бронха, коли сегментарні гілки інтактні; чітко обмежений бронхіт, при якому уражена одна бронхіальна гілка.

Перелічені форми бронхіту можуть бути одно – або двобічними і часто супроводжуються трахеїтом. Однак ця класифікація нічого не говорить за стан слизової оболонки бронхів. До основних форм ендобронхіту, у визначенні яких відображена морфологічна характеристика, є: катаральний ендобронхіт,

гнійний ендобронхіт, атрофічний ендобронхіт. Перші дві форми розрізняються, перш за все, характером секрету. Чіткої візуальної різниці при цих формах ендобронхіту немає. Третя форма запалення характеризується атрофічними змінами слизової бронха [120].

З метою встановлення більш точних змін бронха визначають ступінь інтенсивності запалення слизової оболонки, яка може бути трьох ступенів:

I ступінь: слизова оболонка бронхів помірно гіперемована, набрякла, судинний малюнок стертий. Набряк слизової оболонки «приховує» рельєф хрящових кілець. Секрет слизової в'язкий чи рідкий.

II ступінь: слизова оболонка бронхів яскраво-червоного кольору, судинний малюнок не простежується. Міжкільцеві проміжки згладжені за рахунок набряку слизової. Устя сегментарних і субсегментарних бронхів звужені за рахунок набряку слизової. Секрет слизисто-гнійний, рідкий або в'язкий. При дифузному двобічному бронхіті II ступеня інтенсивності запалення нерідко відзначається дистонія трахеї і великих бронхів.

III ступінь інтенсивності запалення: слизова оболонка бронхів червоно-синюшного кольору, набрякла, потовщена, судинний малюнок не видно, міжкільцеві проміжки повністю згладжені. Устя сегментарних бронхів різко звужені за рахунок набряку слизової, – до рівня точкових. Шпори їх розширені, малорухливі. Секрет гнійний, в'язкий чи рідкий, у дуже великій кількості, що вимагає постійної аспірації. (Лукомский Г.И., 1982).

При встановленні діагнозу бронхіту II або III ступеня інтенсивності запалення рекомендується виконувати санаційні бронхоскопії. Сануючий розчин готують безпосередньо перед вживанням. На одну санацію витрачають до 60 мл сануючого розчину. Всі розчини при введенні в бронхіальне дерево підігрівають до 36-37 ° С. Після закінчення санації в бронхіальне дерево пропонують вводити у разовій дозі антибіотик, до якого чутлива мікрофлора хворого [24, 38, 78, 99, 188, 204].

Методи бронхіальної санації розподіляють на прямі і непрямі. Прямі санації проводяться під візуальним контролем, а непрямі - проводяться «наосліп». Непостійний терапевтичний ефект останніх зумовлений неможливістю «адресного» введення лікарських препаратів безпосередньо до вогнища запалення, локалізованого у важко досяжних сегментах бронхіального русла і недостатнім терміном контакту. Наведене може бути зумовлено обтурацією мокротинням ділянок бронхіального дерева [4, 12, 26, 57, 188].

Проведені під візуальним контролем за допомогою гнучкої ендоскопічної апаратури маніпуляції, спрямовані на поліпшення бронхіального дренажу, і лікувальні маніпуляції у трахеобронхіальному руслі називаються ендоскопічними бронхіальними санаціями. Проведення таких санацій відповідає основним принципам патогенетичного лікування. Алгоритм проведення санаційних бронхоскопій побудований на трьох основних принципах:

- евакуація патологічного вмісту з бронхів,
- імітація чи поліпшення дренажної функції бронхів,
- цілеспрямований вплив на мікрофлору бронхіального дерева і проведення протизапальної терапії.

Відомо що розвиток нагноєння у бронхіальному дереві складається з 5 основних механізмів [2, 28, 177, 197].

- 1) руху ворсинок миготливого епітелію,
- 2) скорочення мускулатури бронхів,
- 3) якісному складу слизу що виділяється епітелієм та бронхіальними залозами,
- 4) стану інтрамуральної нервової системи бронха,
- 3) стану прилеглої до бронхів легеневої тканини з лімфатичними судинами.

Ефективність ендоскопічних санацій бронхіального дерева зумовлена

повноцінною імітацією бронхіального дренажу, порушення якого є пусковим механізмом у виникненні запальних змін в прозорі бронхіального дерева.

За даними різних авторів при посіві мокротиння у 76% хворих з різними патологічними змінами бронхіального дерева виявлено широкий спектр мікрофлори, що включає близько 12 видів різних грибів. У 46% обстежених виявлено один вид грибів, у 35% – 2 види, у 12% – 3 види, у 5% – 4 види [14, 33, 64, 91, 105, 149].

Найбільш часто у промивних водах бронхів мали місце гриби роду *Penicillium*, *Candida*, *Aspergillus*. Носіння одного або декількох видів грибів у бронхіальному дереві значно ускладнює перебіг запальних процесів в бронхіальному дереві. У зв'язку з цим лікарські препарати, які використовуються для санації бронхіального дерева, повинні відповідати певним вимогам, а саме: впливати на весь спектр патологічної флори. Домогтися цього буває досить складно, оскільки для проведення бактеріологічного аналізу і визначення чутливості до антибактеріальних препаратів необхідний певний час [15, 21, 43, 60, 85, 89, 113]. Проведення досліджень ускладнюється якщо пацієнт раніше вже піддавався антибактеріальній терапії. Між хворих, які потрапляють у торакальні відділення спеціалізованих установ, таких осіб більшість.

Речовини, що використовуються для санації різними авторами представлені кількома групами.

1). Механічно очищаючі речовини, які не діють на флору бронхіального дерева. При проведенні санації ними змиваються патогенна та умовно патогенна флора вмісту бронхів.

2). Антисептичні розчини, які механічно очищають бронхіальне русло і надають неспецифічну дію на осередки інфекції.

3). Антимікробні препарати, які впливають на певний спектр патогенних мікроорганізмів.

4). Препарати, які знижують поверхневий натяг, що сприяє легкій евакуації патологічного секрету з прозору бронхіального русла.

5). Ферментативні препарати [154].

Бронхосанація добре зарекомендувала себе як ефективна лікувальна процедура при порушенні бронхіальної прохідності у хворих в передопераційний та ранній післяопераційний період і, особливо, у хворих, які потребують тривалої штучної вентиляції легень (ШВЛ).

Гнучкий фібробронхоскоп може бути легко проведений в дихальні шляхи хворого через інтубаційну або трахеостомічну трубку, що дозволяє виконувати санаційні бронхоскопії у хворих при проведенні ШВЛ щодня, а при необхідності і по кілька разів на день.

1.3. Клініко-фізіологічні аспекти застосування фотодинамічної терапії

Величезний досвід вітчизняних та закордонних лікарів і вчених переконливо свідчить про те, що прогрес медицини неможливий без широкого використання фізичних факторів в профілактиці, терапії та реабілітації хворих. Патогенетичному лікуванню в усі часи завжди приділялося достатня увага. В даний час сформувалися такі основні клінічні напрямки як магнітотерапія – низькочастотний діапазон, УВЧ-терапія – ультрависокочастотний діапазон, гіпертермія (діатермія) – надвисокочастотний діапазон, КВЧ-терапія – вкрай високочастотний діапазон, лазеротерапія – інфрачервоний і видимий діапазон, УФ-терапія – ультрафіолетовий діапазон [178].

Одним з найбільш ефективних методів лікування з впровадженням якого вдалося значно поліпшити результати консервативної терапії у багатьох галузях медицини є низько інтенсивна лазерна терапія – лікувальне застосування оптичного випромінювання, джерелом якого є лазер [45, 61, 84].

Інтерес до лазерної терапії зумовлений, з одного боку, створенням великого набору сучасних лазерних терапевтичних апаратів та розвитком лазерних медичних технологій. З іншого боку, широкий спектр показів до застосування низько інтенсивного лазерного випромінювання, його висока

терапевтична ефективність та можливість поєднання з традиційними методами лікування та іншими фізичними факторами (поєднані методи лазеротерапії), [45, 61], а також висока економічна значимість лазеротерапії [11, 144], роблять перспективними використання різних типів лазерів у лікуванні великого кола захворювань [65, 115, 128].

Слово «лазер» є аббревіатурою англійського словосполучення «light amplification by stimulated emission of radiation» (посилення світла за допомогою вимушеного випромінювання). Лазери – це оптичні квантові генератори, тобто технічні пристрої, що випускають у вигляді спрямованого сфокусованого пучка когерентного монохроматичного поляризованого електромагнітного випромінювання – світло у дуже вузькому спектральному діапазоні [35, 43, 69, 74, 81, 107, 119, 202].

За потужністю випромінювання всі лазери діляться на високоінтенсивні (високоенергетичні) і низькоінтенсивні (низькоенергетичні).

Високоінтенсивні лазери застосовуються в хірургії завдяки своїм коагулюючим та ріжучим властивостям, зумовленим виникненням високої температури і ударної хвилі. Низькоінтенсивні лазери використовуються з терапевтичною метою при безлічі патологічних станів. З цією метою використовується лазерне випромінювання в синьому, зеленому, червоному та ближньому інфрачервоному діапазонах спектру з довжиною хвилі від 0,42 до 1,3 мкм [23, 38, 43, 45, 199].

Найбільш широке застосування отримали гелій-неонові лазери з довжиною хвилі 0,63 мкм (видиме червоне випромінювання) і напівпровідникові лазери з довжиною хвилі 0,8-1,3 мкм (невидимий ближній інфрачервоний діапазон) [51, 140].

Зміни в організмі, що виникають під дією низькоінтенсивного лазерного опромінення, мають складний багатогранний фазний ступінчастий характер і реалізуються на всіх рівнях організації живої матерії. На молекулярному рівні НІЛО викликає виникнення збудженого стану атомів, молекул і радикалів, стереохімічну перебудову молекул, активацію специфічних і неспецифічних

акцепторів хроматофорів, активацію ферментних систем (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, сукцинатдегідрогенази, NO-синтетази, гуанілатциклази, НАДФН-оксидази), активацію окислювально – відновлювальних та фотохімічних реакцій [45, 60, 72, 149].

На субклітинному рівні під дією НІЛО виникає зміна швидкості синтезу білка, РНК, ДНК, зміна морфології і функціональної активності біологічних мембран органел (лізосом, мітохондрій, ЕПР). На клітинному рівні НІЛО викликає зміну величини та напруженості заряду електричного поля клітини, мембранного потенціалу клітини, функціонування іонних каналів, зміна проліферативної активності та мітотичного індексу клітин, зміни секреторної і інкреторної активності відповідних клітин [45, 60, 72].

На тканинному рівні під впливом НІЛО відбуваються ефекти що характеризуються зміною мікроциркуляції, дренажної функції лімфатичної системи, зміною морфофункціональної активності тканини, зміною регенераторного потенціалу тканин, хімізму і рН міжклітинної рідини. На органному рівні вплив НІЛО призводить до нормалізації функції органу. На системному і організменному рівнях дія НІЛО реалізується у вигляді складного комплексу відповідних нервово-рефлекторних і нервово-гуморальних реакцій з активацією нервової, ендокринної, імунної систем та зміною адаптогенного потенціалу організму [145, 168, 176].

Лазерне випромінювання, потрапляючи на тканину, може відбиватися, розсіюватися і поглинатися, трансформуючись в інші види енергії і викликаючи первинні фотохімічні ефекти. Співвідношення між процесами відбиватися, розсіювання і поглинання, а також глибина проникнення лазерного випромінювання в організм залежать від параметрів лазерного випромінювання, оптичних властивостей та морфофункціонального стану тканин [80, 144].

Глибина проникнення лазерного випромінювання залежить від довжини хвилі. Наприклад, при довжині хвилі 0,45-0,62 мкм глибина

проникнення складає близько 0,25 - 2,5 мм, при ближньо інфрачервоному діапазоні (0,95 мкм) - 40 – 70 мм [144].

Випромінювання гелій-неонового лазера з довжиною хвилі 0,63 мкм проникає в біотканини на глибину 15 мм. Випромінювання ближньої інфрачервоної зони (0,8-1 мкм) проникає в м'які тканини на глибину до 70 мм, а в кісткову тканину – до 25 мм [101]. При діапазоні довжин хвиль 0,65-1,2 мкм спостерігається так звана оптична прозорість тканин [101, 144].

Початковою ланкою лазерної біостимуляції є поглинання світла клітинною фотоакцепторною молекулою, абсорбційний спектр якої визначає спектральну специфічність процесу [128].

Після впливу лазерного випромінювання на клітини може відбуватися утворення ними електромагнітних хвиль і передача випромінювання через рідкі середовища організму по каналах і меридіанах рефлексогенних зон [185].

Вплив НІЛО на найрізноманітніші біохімічні та біофізичні процеси стало основою його застосування в різних галузях медицини. Серед ефектів НІЛО виділяють такі:

- 1) активація метаболізму клітин і підвищення їхньої функціональної активності;
- 2) стимуляція репаративних процесів;
- 3) протизапальна дія;
- 4) активація мікроциркуляції крові і підвищення рівня трофічного забезпечення тканин;
- 5) знеболювальна дія;
- 6) імуностимулююча дія;
- 7) рефлексогенна дія на функціональну активність різних органів і систем [90, 101].

Існують вказівки, що лазерне випромінювання на початкових етапах запалення стимулює механізми запуску запального процесу, що реалізує прозапальний ефект [12, 145]. При цьому відбувається активація нейтрофілів,

моноцитів, судинного ендотелію, тканинних макрофагів і клітин, які звільняють комплекс медіаторів запалення: прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ИНФ- γ), активних форм кисню (синглетного кисню, супероксиду, H_2O_2 , OH, NO), гістаміну, простагландинів, лейкотрієнів, кінінів, що забезпечують послідовне включення судинних реакцій (спазм, артеріальна і венозна гіперемія, стаз) і тканинних реакцій (ексудація, міграція, проліферація). На цьому тлі відбувається активація ферментів антиоксидантного захисту - каталази, супероксиддисмутази та пероксидази; підвищується рівень церулоплазміну і вітаміну Е; знижується рівень активних форм кисню, вільних радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів [25, 39, 54, 91, 102, 208].

Отже, при курсовому впливі НІЛО включаються механізми обмеження запальної відповіді, тобто протизапальний ефект [145]. У зв'язку з цим ряд дослідників визначає дію НІЛО на організм не як протизапальний, а як біорегулюючий або біокорегуючий [192]. Також необхідно відзначити наявність феномена післядії НІЛО, що забезпечує пролонгацію ефекту на 1,5 - 2 місяці після закінчення курсу лазеротерапії [195].

Таким чином, сукупність ефектів, що відбуваються під дією НІЛО на організм, є підґрунтям для його широкого застосування при лікуванні багатьох патологічних процесів.

На тлі впровадження в широку практику фотодинамічної терапії (ФДТ) пухлин різних органів і тканин з'явилися дані, що свідчать про можливість застосування ФДТ для боротьби з бактеріальною інфекцією [161].

Бактерицидна дія ФДТ базується на тропності фотосенсибілізаторів (ФС) до цитоплазматичної мембрани клітини і різних внутрішньоклітинних структур. З огляду на це бактеріальні клітини швидко і інтенсивно фарбуються різними ФС, тобто захоплюють їх і утримують деякий час. Опромінення світлом з довжиною хвилі, відповідною для поглинання фотосенсибілізатора, а це призводить до генерації високоактивних біологічних окислювачів –

синглетного кисню і вільних радикалів, що викликає незворотні зміни в мембрані цитоплазми та внутрішньоклітинних структурах, і відповідно – до загибелі мікробної клітини [116, 140, 200].

На відміну від грампозитивних, грамнегативні бактерії мають потужну зовнішню мембрану в структурі своєї клітини. До її складу входять фосфоліпіди, ліпопротеїди, білки і складний полісахарид. Зовнішня мембрана частково перешкоджає зв'язуванню порфіринів і їх аналогів з грам негативними бактеріями. Крім того, зовнішня мембрана може частково гальмувати проникнення всередину бактерій активних продуктів фотогенерації, зменшуючи ймовірність пошкодження життєво важливих для клітини внутрішніх її компонентів, особливо на рівні цитоплазматичної мембрани.

З метою оптимізації ФДТ щодо ерадикації основної бронхопатогенної мікрофлори з бронхо-легеневої системи деякі автори рекомендують комбінацію ФДТ з різними фізико-хімічними якостями впливу на бактеріальну клітину і підвищують проникнення ФС в бактерію–мішень [188, 189]. З цією метою автори використовували комбінацію ФДТ і НІЛО інтраопераційно, ендоторакально, та внутрішньовенні інфузії озонованого у терапевтичних концентраціях розчину хлориду натрію.

Запропонований комплекс профілактичних заходів, на думку авторів, раціональніше використовувати у хворих з високим ризиком розвитку післяопераційних емпієм плеври на тлі недостатності кукси бронха [63, 70, 127]. Ризик розвитку гнійно-запальних післяопераційних ускладнень за типом недостатності швів бронха з розвитком емпієми плеври, пневмонія, нагноєння післяопераційної рани після операцій на легенях з приводу пухлинних та запальних захворювань залишається досить високим; частота їх досягає 12–30%, а летальність – 0,6-6,9% [189-194].

За даними Е.А. Вагнера з співавт., неспроможність кукси головного бронха є найбільш тяжким післяопераційним ускладненням, при якому

летальність досягає 50–70%. За узагальненими даними А.Г. Куніцина (1994), частота бронхоплевральних поривів після пневмонектомії з приводу туберкульозу сягає 35%. З приводу хронічних гнійних захворювань легень - 32%. З приводу бронхо-легеневого рака - 30%. У 73,1% хворих з недостатністю швів бронха перед операцією ендоскопічно були зафіксовані запальні зміни трахеї і бронхів, що доводить важливість усунення запалення чи зменшення ступеня його активності в передопераційний період [97].

Останніми роками частота виникнення недостатності швів бронха після різних операцій істотно знизилася та, тим не менше, становить від 0,9 до 4,7% [194]. У зв'язку з широким застосуванням частектомій післяопераційні пневмонії останнім часом стали займати одне з провідних місць серед усіх ускладнень [106, 125].

З часу виникнення хірургічної пульмонології у передопераційний період з метою профілактики пневмонії приділяється увага лікуванню гострого і хронічного бронхіту, санації порожнини рота і верхніх дихальних шляхів. При виражених запальних змінах у часткових, сегментарних і субсегментарних бронхах найбільш ефективними виявилися курси санаційної бронхоскопії [174].

У бронхологічній практиці широкого поширення набуло ендобронхіальне застосування низькоенергетичного (насамперед гелій-неонового з довжиною хвилі 0,63 мкм) лазера для лікування хронічного бронхіту, екзогенної бронхіальної астми. На тлі лікування у хворих відзначалися зменшення кашлю, задишки, поліпшувалося відходження мокрот, нормалізувалися показники функціонального стану легень [16, 91, 102,].

При лікуванні запалень бронхів стійка клінічна ремісія виявлялася в 79,4-92% випадків. Дослідники повідомляють про досягнення протизапального ефекту після 2-7 сеансів ендоскопічної бронхосанаційної терапії, стимуляції репаративних процесів в слизовій бронхів за рахунок посилення мікроциркуляції [19, 88, 91, 126, 138]. Після наведеної

ендобронхіальної терапії у фтізіопульмонології відзначені такі ефекти: швидке припинення бактеріовиділення, рентгенологічне поліпшення (закриття каверн, зменшення інфільтрації) і стимуляція проліферації [9, 62, 63, 91]. У всіх дослідженнях відзначено зменшення частки післяопераційних ускладнень і скорочення термінів їх лікування [62, 63].

Отже, використання нових ФС другого покоління при ФДТ для ендобронхіальної ерадикації неспецифічної та специфічної бронхопатогенної флори у передопераційний період набуває особливого інтересу.

У роботах по вивченню можливостей фотоінактивації золотистого стафілокока повідомляється про добрі результати при використанні як ФС метиленового синього [195], дисульфированого фталоціаніну алюмінію та метиленового синього [187, 195], толуїдинового синього [205]. Wainwright M., з співавторами (2010), повідомляють, що застосування в якості ФС профлавіну і акридину оранжевого з опроміненням лазером в дозі $6,3 \text{ Дж} / \text{см}^2$ забезпечує фотоінактивацію золотистого стафілокока і синьогнійної палички.

За нещодавно опублікованими даними вітчизняних і закордонних дослідників, ФДТ з ФС «Фотосенс» (фталоціанін алюмінію - негативно заряджений, «аніонний» ФС) має антибактеріальну дію не лише на грампозитивні, але і на грамнегативні мікроорганізми (синьогнійна паличка, кишкова паличка) [202].

Таким чином, можна зробити висновок за перспективність вивчення можливостей ендобронхіальної ФДТ з використанням низькоенергетичного лазерного випромінювання і ендобронхіально введеного активованого ФС з метою ерадикації бронхопатогенної мікробної флори при проведенні передопераційної підготовки хворих на хірургічні захворювання легень.

1.4. Протимікробна ендоскопічна фотодинамічна терапія та перспективи її застосування при лікуванні запальних трахеобронхіальних уражень

Ендоскопічні бронхіальні санації відносно широко застосовуються з метою профілактики до – і післяопераційних ускладнень у хворих на

туберкульоз легень, неспецифічні захворювання, у тому числі і на новоутворення легень [94, 188]. Хірургічне лікування хворих на новоутворення легень відрізняється значним обсягом оперативного втручання та травматичністю [116].

Причинами ускладнень після операцій на легенях з боку дихальної системи є порушення головним чином мікроциркуляції та дренажної функції бронхів [92]. Порушення мікроциркуляції сприяють розвитку гіпоксемії, а далі – гіпоксії. Остання супроводжується наявністю в прозорі бронхіального дерева патологічного вмісту, з наявністю в ньому інфекційних агентів [111, 177].

Найбільш тяжкими і небезпечними ускладненнями після хірургічного лікування раку легень є бронхоплевральні, до яких відносяться неспроможність кукси бронха, бронхіальна нориця з розвитком емпієми плевральної порожнини та дифузний гнійний ендобронхіт [202]. На думку різних авторів, наведені ускладнення у загальній структурі більшості післяопераційних ускладнень складають 3 – 12% [55]. Післяопераційна летальність між хворих з бронхіальними норицями трапляється у 21 - 30% оперованих [137].

Запальний процес у слизовій оболонці бронхіального дерева звичайно супроводжується набряком та гіперемією, зниженням її еластичності, підвищеною кровоточивістю і недостатньою здатністю бронхів до очищення мокротиння що пояснюється погіршенням дренажної функції миготливого епітелію [8].

Загальновизнано, що стан епітелію бронхів у передопераційний період у онкологічних хворих має вирішальне значення для перебігу регенераторних процесів у культі бронха. З огляду на це успіх при лікуванні хронічних бронхітів у таких хворих визначається пошуком нових методів терапії, у тому числі тих, дія яких спрямована на стимуляцію регенераторних процесів [49]. Одним з них з таких методів низькоінтенсивне лазерне опромінення, яке

використовується у загальній клінічній практиці [87,89]. У ряді експериментальних та клінічних робіт показано, що низькоінтенсивне лазерне випромінювання червоної частини спектра ($\lambda = 0,63-0,66$ мкм), створює виражену протизапальну і стимулюючу регенерацію тканини дію [203]. Однак, у доступній літературі практично відсутні праці, присвячені застосуванню та оцінці ефективності фотодинамічної терапії в якості методу передопераційної підготовки бронхіального дерева та лікування післяопераційних ендобронхіальних ускладнень у хворих після торакальних втручань.

Вивчення антимікробної дії світлового випромінювання залишається актуальним. Але інформація з цього питання залишається суперечливою. Так, у 1994 році Р.С.Черкаською зі співавт. при лікуванні гнійних уражень м'яких тканин у хірургічних хворих інфрачервоним лазером в імпульсному і безперервному режимі було отримано достовірний бактеріостатичний ефект [172].

З іншого боку встановлено, що монохроматичне червоне, синє та інфрачервоне лазерне світло низької інтенсивності та їхні поєднання *in vitro* не створюють згубної дії на мікрофлору [173]. Аналогічного висновку дійшли стоматологи (Л.Ю. Орехова зі співавт., 2002). Згідно з їхніми даними дію гелій-неонового лазера та світлодіодного випромінювання (синій спектр 0,05-0,2 Дж / см², зелений спектр 0,1-0,4 Дж / см², червоний спектр 1-4 Дж / см², інфрачервоний спектр - 0,33-20 Дж / см²) не впливає на характер росту мікроорганізмів *in vitro* і не проявляє антимікробної дії [174].

Одним з нових напрямків у боротьбі з інфекцією у торакальній хірургії є протимікробна фотодинамічна терапія. В онкології цей метод вже досяг значних успіхів [175, 176, 177].

У Бостоні М. Hamblin зі співавт. (2002) провів серію експериментів з вивчення антимікробної дії фотосенсибілізаторів. Вивчався фотодинамічний антибактеріальний ефект на *Staphylococcus aureus* і *E. coli*, з використанням

хлоринового фотосенсибілізатора хлорин Е6 і діодного лазера з довжиною хвилі 660 нм. Були отримані позитивні результати зі знищення грам позитивних і грам негативних мікроорганізмів після обробки їх розчином поліміксину [189].

Застосування ФДТ на зону непухлинних захворювань, у першу чергу при лікуванні локальних гнійно-запальних захворювань знаходиться на етапі вивчення. При лікуванні інфекційних запалень трахеобронхіального дерева фотодинамічна терапія має ряд переваг перед традиційними методами антибактеріальної терапії, а саме:

- ефективність ФДТ не залежить від спектра чутливості патогенних мікроорганізмів до антибіотиків; Виявлено згубний вплив на антибіотикорезистентні штами золотистого стафілокока, синьогнійної палички та ін.;

- розвиток резистентності мікроорганізмів до дії ФДТ малоімовірно; оскільки фотодинамічні пошкодження зумовлені цитотоксичною дією синглетного кисню і вільних радикалів;

- застосовані в клініці фотосенсибілізатори не мають мутагенної дії, що зменшує ймовірність «селекції» фоторезистентних штамів мікроорганізмів;

- протимікробна дію ФДТ не знижується при тривалому лікуванні хронічних локальних інфекційних процесів дихальних шляхів;

- бактерицидний ефект ФДТ носить локальний характер і не має системної згубної дії на сапрофітну мікрофлору організму;

- ФДТ однаково ефективна при гострій і хронічній інфекції і навіть при деяких видах бацилоносії [191].

«Фотохромні антисептики» у комплексному лікуванні хворих на гострі і хронічні трахеобронхіальні запальні захворювання були запропоновані спираючись на експериментальні дані. Застосовувалася комбінація 1% розчину метиленового синього і випромінювання гелій-неонового лазера з довжиною хвилі 632,8 нм і потужністю на кінці світловода 10-12 мВт, при

тривалості опромінення 5 хвилин. Отримано позитивні результати при лікуванні хронічного бронхіту [102, 133].

Дані літератури щодо спектральних характеристик найбільш поширених антисептиків-фотосенсибілізаторів містять різночитання, які пояснюються впливом розчинника, на абсорбційні властивості хромофорів [184]. Тому було доцільним зняття спектральних характеристик цих речовин в умовах, наближених до умов їх клінічного застосування. Ефективне застосування потенційних антисептиків-фотосенсибілізаторів з метою отримання антибактеріального ефекту, що перевищує їхнього вихідний антибактеріальний ефект, можливо лише при забезпеченні збігу їх спектру поглинання з діапазоном застосовуваного джерела випромінювання, що на думку автора вимагає продовження вивчення даної проблеми [184].

1.5. Проблема недостатності кукси бронха в хірургії легень

Профілактика недостатності кукси бронха (НКБ), яка призводить до розвитку бронхіальної норичі, була для хірургів найважливішою при операціях на легенях з часу розробки цих втручань [29, 170, 182]. Бронхіальні норичі і пов'язані з ними емпієми плеври являють собою одні з основних причин летальності після ПЕ. Навіть в останні роки летальність після ПЕ пов'язана з бронхіальними норичами і за даними різних авторів становить 10-70% [194, 204].

Частота виникнення НКБ після ПЕ у торакальних клініках усього світу варіює у широких межах [135, 189]. Недостатність кукси бронха - первинний дефект у ділянці швів кукси, який, у подальшому нерідко веде до формування бронхоплевральної норичі.

Залежно від розміру норичі Е.А. Вагнер зі співавторами класифікує (1993) неспроможність кукси головного бронха на три ступені:

I ступінь при діаметр норичі до 0,4 см,

II ступінь при діаметр норичі до 1 см,

III ступінь при діаметр норичі більше 1 см. Ці автори додатково

виділяють ранню – (до 20-х діб) і пізню – (після 20-х діб) норці після пневмонектомії з урахуванням стану плевральної порожнини.

Протягом тривалого періоду застосування перелічених методів у хірургії легень виділено і описано ряд факторів ризику НКБ. Підходи до способу формування кукси головного бронха періодично змінювалися. Вирішуючи питання щодо використання того чи іншого методу, хірурги приймали до уваги відомі механізми розвитку післяопераційних ускладнень, особливо НКБ. Кожний автор по-своєму визначав їхню соціальну значимість і роль у патогенезі післяопераційних ускладнень. На даний час умовно виділяють доопераційні, інтраопераційні та післяопераційні фактори ризику розвитку недостатності кукси бронха [141, 155, 179, 191, 200, 202].

Поміж доопераційних чинників, що провокують утворення недостатності кукси бронха, виділяють такі: чоловіча стать, наявність в анамнезі таких супутніх захворювань як ХОЗЛ, паління, цукровий діабет; зміни в лабораторних аналізах за типом гіпоальбумінемії, гіпоглікемії, висока ШОЕ, анемія; низька прогнозована постпневмонектомічна форсована швидкість видиху в 1 секунду. Особливе значення має місцеве поширення раку легені, високий ступінь гнійної інтоксикації (супутній ендобронхіт) чи лихоманка іншої етіології, попереднє лікування стероїдами, знижені дихальні ресурси [21, 171, 183, 184,]. Потрібно враховувати ад'ювантну хімію – чи променеву терапію [151, 181]. Надається значення зниженому травленню хворого, попереднім операціям на грудній клітці, променевій і хіміотерапії [2, 4, 27, 80, 97, 98, 117, 123, 124].

Інтраопераційними факторами ризику у першу чергу вважаються спосіб обробки кукси головного бронха, що включає в себе деякі специфічні особливості накладання швів і, безсумнівно, власний досвід хірурга у виконанні даного виду оперативних утручань [9, 124, 188, 197]. До цієї групи ризиків відносять правобічні ПЕ, значний розмір головного бронха, що впливає на ширину кукси і її довжину, порушення кровопостачання за рахунок її надмірного скелетування (бронха). Наявність емпієми плеври та її

мікробної контамінації, обсяг втручання, особливо комбінована ПЕ з резекцією перикарда, не абластична резекція бронха [30, 54, 100, 121].

У групі післяопераційних ризиків виділяють тривалу інтубацію трахеї, продовжену ШВЛ і потребу в трахеостомії, заповільнене «виповнення» залишкової порожнини її інфікування, лихоманка, терапія стероїдами, високий лейкоцитоз, обсяг проведених гемотрансфузій [25, 44, 110, 121, 188].

Поява зшивачів у легеневій хірургії дозволила знизити частоту бронхіальних норниць у 2-2,5 раза [15, 64, 111, 125, 189].

Апаратний шов забезпечує:

- дозовану локальну компресію тканин,
- рівномірне розташування стібків,
- можливість регулювати ступінь стиснення,
- точне зіставлення країв стінок бронха,
- оптимальну відстань від лінії зрізу до лінії шва,
- підвищення асептики в ході операції,
- скорочення часу операції,
- скріпки з танталу викликають мінімальну тканинну реакцію [5, 64].

Проте надії хірургів на різке зниження числа НКБ виправдалися не повністю. Так за даними С.Х. Біргіна (1987), частота НКБ на результатах 3044 операцій з використанням механічних зшивачів склала у середньому 8,3%.

Недоліки апаратного методу пояснювалися роздавлюванням тканин бронха, нерівномірним прошиванням або недостатнім зведенням бранш; ішемічними змінами в дистальних відділах кукси [99, 151, 128].

Багато хірургів і на сьогоднішній день використовуює ручний шов бронха як більш безпечний і надійний, у тому числі застосовуються і безкуксові методики пневмонектомії [125, 144, 167].

У всі часи велике значення хірурги надавали розробці пластичних методів приховування кукси головного бронха. Від пластики очікується поліпшення кровопостачання кукси для прискорення регенеративних процесів, оскільки кукса бронха заростає у першу чергу за рахунок перибронхіального проліферативного процесу [10, 44, 50, 60, 71, 171].

Новим віянням у хірургії легень знайшла пропозиція застосування різних клейових композицій. З'явилася можливість за їхньої допомоги закривати дефекти швів і фіксувати до кукси різні типи тканини без використання лігатур [61, 62, 63, 69, 75, 78, 84, 178]. Н. Vertzel (1997) в експерименті показав позитивний результат використання безшовної клейової методики на щурах. У медицині пропонується для застосовування біологічні клейові субстанції 2 типів: хімічно синтезовані фармакологічні препарати і створені на основі біополімерів: колагену, фібрину, желатину, целюлози [10, 52, 60, 71].

Представниками синтезованих препаратів є ціанін- акрилатні сполуки, на базі яких був розроблений ряд клейових композицій, що відрізняються за хімічною структурою та властивостями. Найбільш перспективними вважаються клеї на основі полімеру фібрину. В результаті ферментативного перетворення розчинного білка плазми фібриногену під впливом тромбіну утворюється фібрин-мономер, молекули якого у подальшому спонтанно полімеризуються між собою, утворюючи сітку фібрину [56, 81, 156, 158, 181, 197, 203]. Одна з останніх розробок – комбінована фібрин-колагенова пластина (ФКП) Тахокомба, властивості якої детально описані нижче.

ФКП (TachoComb, Nycomed Arzneimittel GmbH, Німеччина) використовувався у хірургії з 80-х років минулого століття. Сфера його використання досить широка. Існують повідомлення що препарат використовується при операціях на шлунково-кишковому тракті, печінці та підшлунковій залозі, щитоподібній залозі, в стоматології, при урологічних, гінекологічних та ЛОР-операціях, в нейро, судинній та торакальної хірургії [17, 21, 79, 108].

На відміну від клейових матеріалів, фібрин–колагенова пломба є готовою фармакологічною формою і не вимагає інтраопераційного змішування інгредієнтів. Пластина ФКП представляє колагенову основу комбінацію з фібриногеном та тромбіном. Тромбін при контакті з поверхнею будь-якого органу перетворює фібриноген у мономер фібрину, який відразу полімеризується фібрин, з пригніченням фібринолізу, що стабілізує згусток, що утворився. Повне заміщення пластики ФКП власними тканинами, яке відбувається через 3-6 тижнів [78, 79, 123, 169, 176, 178, 201].

ФКП збільшує механічну міцність швів кукси у 3 разу, прискорює процеси ангіогенезу і загоєння стінки бронха. Проведені дослідження встановили, що антибактеріальні препарати надійно зв'язуються з ФКП і надають їй антимікробні властивості. Антибіотики при цьому вільно дифундують в оточуючі тканини з пластин ФКП. Проведені експерименти показали, що аплікація препарату ФКП механічно зменшує мікробну контамінацію, а насичення біополімера антибактеріальними препаратами сприяє створенню локальної асептичної зони, яка пригнічує ріст мікрофлори у ділянці шва [25, 39, 54, 91, 102].

Перші досвіди застосування ФКП в торакальній хірургії мав за мету досягнення надійного гемостазу. Р. Hollaus (1994) опублікував дані щодо можливості ефективної зупинки дифузної кровотечі з тканин грудної стінки. Порівняння використання з цією метою гемостатичної фібринової губки засвідчили відсутність очікуваного результату, - губку змивало током крові. Клейова пластина в цьому плані виявилася більш вигідним матеріалом. Автор зробив також акцент на можливості зупинки таким чином паренхіматозної кровотечі.

М.І. Перельман (2002) порівняв ефективність двох клейових композицій: Тіссукола (38 операцій) та Тахокомба (46 операцій). В обох дослідженнях клей наносили на пошкоджену поверхню тонким шаром. Клейові засоби застосовували для укріплення ранових поверхонь недостатньо

герметичних на лінію швів і при ушиваннях кукси головного чи часткового бронха. Окрім цього пластики ФКП використовували для зупинки кровотечі з внутрішньої поверхні грудної стінки після плевректомії та для укріплення ранових поверхонь ділянок середостіння після лімфаденектомії. Післяопераційних ускладнень в обох групах хворих автор не спостерігав, однак зробив висновок про більш високу ефективність і зручність застосування ФКП.

G. Lang (2004) навів результати мультицентрового, рандомізованого, відкритого проспективного дослідження з використання ФКП з метою запобігання негерметичності легень після виконання стандартних лобектомій. Наслідки дослідження показали зменшення інтенсивності та тривалості «скидання» повітря як в інтраопераційний, так і в післяопераційний період.

Geliert (2002) застосував ФКП з лікувальною метою в про часі реторакотомій з приводу різних ускладнень торакальних операцій: альвеолярна недостатність, післяопераційна кровотеча, емпієма, хілоторакс і недостатність кукси головного бронха. Недостатність бронхіальних швів трапилися в 6 випадках і застосування дало позитивний ефект.

Нам трапилися повідомлення про виникнення анафілактичних реакцій на препарати ФКП, але вони поодинокі Н. Mitsuata (1994), L.N. Milde (1989). Важливе позитивне значення в оцінці використання препарату є економічна обґрунтованість його застосування [19, 62, 99, 107, 188, 204].

Резюме до огляду літератури

Проведений аналіз літературних даних свідчить про складнощі лікування трахеобронхіальних запальних і онкологічних захворювань.

Медикаментозні і фізіотерапевтичні методи лікування вирішують лише частину проблеми залишаючи значну кількість ризиків і вимагають продовження пошуку ефективних і безпечних методів лікування у доопераційний та післяопераційний періоди.

Перспективність препаратів ФДТ пов'язана з рядом переваг перед антибіотикотерапією. Оскільки дія цих препаратів не залежить від спектра чутливості патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, робить згубний вплив на антибіотик резистентні штами золотистого стафілокока, синьо гнійної палички та ін.

Розвиток резистентності мікроорганізмів на дію препаратів ФДТ мало ймовірно, оскільки фотосенсибілізатори не мають мутагенної дії, що виключає ймовірність «селекції» фоторезистентних штамів мікроорганізмів.

Протимікробна дія ендоскопічної ФДТ не знижується при тривалому лікуванні локальних хронічних інфекційних процесів. ФДТ створює бактерицидний ефект локального характеру, і не має згубної дії на сапрофітну мікрофлору що попереджає авітаміноз і дисбактеріоз. Дія ФДТ однаково ефективна при гострих і хронічних патологічних станах.

Наведені факти свідчать за необхідність подальшого вивчення і впровадження у медичну практику методу ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації з метою запобігання ускладнень оперативного лікування у хворих з легeneвими патологічними процесами у тому числі і онкологічного генезу

Автори більшості публікацій, присвячених ФКП, відзначають зручність застосування і безпеку цих препаратів. Позитивні результати аплікації ФКП з метою зміцнення хірургічних швів, покращення легеневого аеростазу при торакальних операціях, а також стимуляція місцевих процесів ангіогенезу і протимікробної активності незалежно від чутливості мікрофлори.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Предоперационная эндобронхиальная санация как подготовка к торакальным вмешательствам. Хабарлары. Республика Казахстан. 2017;1(319):208-213;

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Матеріали дослідження.

У дисертаційному дослідженні представлені результати обстеження і лікування 104 хворих які перенесли пульмонектомії та резекції легень різного обсягу на базі відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМНУ ім. В.Т. Зайцева» з 2014 по 2020 рік.

У відповідності з поставленими завданнями всі хворі були розподілені на 2 клінічні групи. Першу групу (групу порівняння) склали 53 (50,9%) хворих, у яких були застосовані стандартні загальноприйняті методи обстеження та лікування. У другу групу (основну) - 51 (49,1%) хворий, які були обстежені і проліковані із застосуванням розроблених методів прогнозування ризику та профілактики післяопераційних запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха. У досліджених даної групи застосовувалася ендоскопічна фотодинамічна бронхосанація у передопераційний період та профілактика неспроможності кукси бронха за рахунок застосування фібрин-колагенової субстанції.

Використання того чи іншого методу профілактики запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха було обумовлено розробленим у процесі дослідження алгоритмом, який враховував характер змін у легеневій паренхімі, супутніми захворюваннями, віком, функціональним станом респіраторної і серцево – судинної систем, порушеннями у системі гомеостазу.

При вивченні несприятливих факторів, що приляють виникненню запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха, розробки системи прогнозування ризику та оцінки ефективності розроблених методик профілактики та лікування даного виду ускладнень проводився порівняльний аналіз результатів лікування у досліджуваних групах.

Розділ обстежених хворих за віком і статтю наведено в таблиця 2.1. З таблиці видно, що в основній групі до 40 років прооперовано 8 (15,7%) осіб, у

групі порівняння - 6 (11,3%). У віці 40 - 60 років в основній групі прооперовано 23 (45,1%) хворих, у групі порівняння - 26 (49,1%). У віці старших за 60 років в основній групі прооперовано 20 (39,2%), у групі порівняння - 23 (47,2%) осіб. Отже, суттєвої різниці у віці між досліджуваними групами не було ($p > 0,05$).

Переважаюча кількість хворих була в максимально працездатному і професійно підготовленому віці, що підкреслює соціальну значимість проблеми.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віковим складом і статеву ознакою

Стать хворих	Вік хворих					
	Основна група			Група порівняння		
	<40	40 – 60	>60	<40	40 - 60	>60
Чоловіки	5 (9,8%)	16 (31,4%)	18 (35,2%)	4 (7,5%)	16 (30,1%)	19 (35,8%)
Жінки	3 (5,9%)	7 (13,7%)	2 (3,9%)	2 (3,8%)	8 (15,1%)	4 (7,5%)
Всього	8 (15,7%)	23 (45,1%)	20 (39,2%)	6 (11,3%)	26 (49,1%)	23 (47,2%)

Клінічний перебіг захворювання у хворих групи порівняння і основної групи показано у таблиці 2.2.

У 10 (18,9%) хворих групи порівняння і у 9 (17,6%) хворих основної групи захворювання легень перебігало безсимптомно. Ці хворі були виявлені в процесі профілактичних флюорографічних обстежень.

У переважної більшості хворих захворювання супроводжувалося вираженою клінічною симптоматикою. Так, біль в грудній клітці спостерігалася у 12 (22,6%) хворих групи порівняння і у 11 (21,5%) хворих основної групи ($p > 0,05$).

У 9 (16,9%) хворих групи порівняння і у 9 (17,6%) осіб основної групи відзначалося кровохаркання у вигляді прожилок крові, що було свідченням

деструктивних процесів ($p > 0,05$).

Задишка при фізичному навантаженні виявлена у 22 (41,5%) хворих групи порівняння і у 21 (41,1%) хворих основної групи ($p > 0,05$).

Кашель спостерігався у 37 (69,8%) хворих групи порівняння та у 33 (64,79%) хворих основної групи ($p > 0,05$). У 23 хворих обох груп кашель був сухий і носив надсадний характер залишаючись постійним. У 47 хворих кашель характеризувався виділенням слизово-гнійної мокроты, що було зумовлено переважно гнійно-запальним захворюванням легень чи загостренням хронічного бронхіту і доєднанням вторинної інфекції. Наявність супутнього ендобронхіту виявлено в 41 (77,3%) досліджуваного групи порівняння та у 42 (82,3%) основної групи.

Таблиця 2.2

Клінічна симптоматика у хворих обох груп при госпіталізації

Клінічні ознаки захворювання	Група порівняння (n = 53)		Основна група (n = 51)		Всього
	Абс.	%	Абс.	%	
Безсимптомний перебіг	10	18,9	9	17,6	19
Біль у грудній клітині	12	22,6	11	21,5	23
Кровохаркання	9	16,9	9	17,6	18
Задишка	22	41,5	21	41,1	43
Сухий кашель	13	24,5	10	19,9	23
Кашель з слизово-гнійним мокротинням	24	45,3	23	45,09	47
Підвищення температури тіла	14	26,4	12	23,5	26
Акроціаноз	3	5,6	5	9,8	8
Загальна слабкість	12	22,6	11	21,5	33
Дефіцит маси тіла більш 5 кг	11	20,7	9	17,6	20
Наявність ендобронхіту	41	77,3	42	82,3	84

Дані, отримані при дослідженні ФЗД, представлені в таблиці 2.3. Аналіз цих даних показує, що нормальні показники ФЗД виявлені лише у 10 (18,9%)

хворих групи порівняння та у 9 (17,6%) основної групи. В обох групах переважали порушення легеневої вентиляції за змішаним типом.

Таблиця 2.3

Особливості порушення дихання при госпіталізації хворих обох груп

Зміни ФЗД	Група порівняння n = 53		Основна група n = 51	
	Абс. Число	%	Абс. Число	%
Рестриктивний тип порушень із них:	12	22,6	11	21,6
помірні	10	18,6	9	17,6
Виражені	2	3,8	2	3,9
Обструктивний тип порушень із них:	10	18,6	7	13,7
помірні	7	13,2	4	7,8
Виражені	3	5,6	3	5,8
Змішаний тип порушень із них:	21	49,6	24	47,1
помірні	12	22,6	16	31,4
Виражені	9	16,9	8	15,7

Тривалість періоду від початку появи перших скарг до початку лікування знаходився у досить широких межах, а саме абсолютна більшість хворих – (67 - 64,4%) була госпіталізована після 3-х місяців від перших проявів захворювання.

До встановлення діагнозу хворі лікувалися з приводу пневмонії, бронхіту, рідше - з приводу плевриту та бронхоектатичної хвороби. Частині хворих проводилося протизапальне лікування при невстановленому діагнозі.

Після госпіталізації були встановлені 3 типи захворювань.

Таблиця 2.4

Структура захворювань, з приводу яких було виконано часткове чи повне видалення легень

Захворювання	Основна група	Група порівняння	Всього
Доброякісні утворення	8 (15,7%)	10 (18,9%)	18 (17,3%)
Злоякісні утворення	24 (47,1%)	27 (50,9%)	51 (49,1%)
Гнійно-запальні процеси	19 (37,2%)	16 (30,2%)	35 (33,6%)

Серед хворих обох груп дослідження курці склали 69%, що зловживали алкоголем - 34%.

Наявність супутніх патологічних процесів що могли призвести до збільшення тяжкості основного захворювання, і відповідно стати причиною ускладнень наведені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Частота супутніх захворювань у осіб обох груп дослідження

Супутні захворювання	Група порівняння n = 53		Основна група n = 51		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хронічний бронхіт	41	77,3	42	82,3	83	79,8
Емфізема легень	13	24,5	11	21,5	24	23,1
Пневмосклероз	7	13,2	9	17,4	16	15,3
Бронхіальна астма	2	3,7	1	1,9	3	2,8
Захворювання серцево-судинної системи	34	64,1	31	60,7	65	62,2
Захворювання ШКТ	12	22,6	17	33,3	29	27,8
Захворювання сечовидільної системи	4	7,5	3	5,8	7	6,7

Цукровий діабет	2	3,7	3	5,8	5	4,8
-----------------	---	-----	---	-----	---	-----

Згідно з даними таблиці 2.5 поміж супутніх захворювань у хворих обох груп переважали хронічні неспецифічні захворювання легень. Серед них найбільш часто спостерігався хронічний бронхіт - у 41 (77,3%) особи групи порівняння та у 42 (82,3%) хворих основної групи ($p>0,005$). Більш ніж у половини хворих існували захворювання серцево-судинної системи - у 34 (64,1%) хворих групи порівняння та у 31 (60,7%) основної групи. Супутні захворювання системи травлення спостерігалися у 12 (22,6%) досліджених групи порівняння та у 17 (33,3%) - основної групи. Захворювання сечовидільної системи встановлені 4 (7,5%) осіб групи порівняння та у 3 (5,8%) - основної групи. Цукровий діабет зафіксовано у 2 (3,7%) хворих групи порівняння та у 3 (5,8%) основної групи.

Наведений аналіз наявності супутніх захворювань що виявлено у хворих обох груп дозволяє говорити про практично ідентичний розподіл хворих в обох групах.

Таким чином, на основі наведеного аналізу досліджуваних обох груп хворих можна зробити висновок, що практично групи були ідентичні за порівнювальними параметрами, що дало підставу об'єктивно порівнювати отримані результати обстеження і лікування.

При обробці кукси бронха у хворих групи порівняння використовувався апаратний шов з додатковим укріпленням лінії шва окремими вузловими швами - у 37 (69,8%) хворих (таблиця 2.6). У хворих основної групи найбільш часто використовувався спосіб обробки кукси бронха за методикою клініки з використанням фібрин колагенової субстанції - у 42 (82,3%) хворих, апаратний шов з додатковим укріпленням – у 9(17,6%).

Таблиця 2.6

Способи обробки кукси бронха

Спосіб обробки кукси бронха	Група порівняння (n=53)		Основна група (n=51)		Всього
	Абс. число	%	Абс. Число	%	
За Sweet	7	13,2	-	-	7
Апаратний шов	19	35,8	-	-	14
Апаратний шов з додатковим укріпленням шва окремими вузловими швами	37	69,8	9	17,6	46
Обробка кукси бронха методикою клініки	-	-	42	82,4	42

2.2. Методи дослідження

Система діагностики патологічних процесів у хворих що госпіталізувалися у стаціонар була стандартною і була спрямована на постановку остаточного діагнозу і підготовку до майбутнього оперативного втручання.

Діагностичними критеріями були клініко-анамнестичні, лабораторні, функціональні, рентгенологічні та патоморфологічні.

Для оцінки функціонального стану хворих і перенесення показаного їм лікування проводили всебічне і повне обстеження сучасними методами.

Операційно-анестезіологічний ризик у більшості пацієнтів був IIIA стадії і вище по Рябову Г.А., а також вище III класу по ASA (Morgan, 2005).

При вивченні скарг у хворих приділяли увагу наявності респіраторних скарг, а саме кашлю, задишки, характер мокроти і наявність в ній домішків крові, болі у грудній клітці, їхній характер. З'ясовували тривалість

захворювання і особливість його перебігу.

Збирали відомості про раніше проведене лікування його характер і ефективність. При підозрі на вади розвитку легень увагу приділяли сімейному анамнезу. Опитуючи хворих з онкологічними захворюваннями легень, з'ясовували трудовий анамнез, наявність професійних шкідливих умов, паління, вивчали схильність до онкологічних захворювань у найближчих родичів.

Об'єктивне обстеження хворого включало оцінку загального стану, конституційний статус, наявність деформацій грудної клітини, симетричність участі грудної клітини в акті дихання, рівень участі в диханні допоміжної мускулатури ший.

Визначаючи наявність гіпоксії у досліджуваних, оцінювали колір слизових оболонок, шкірних покривів, особливо носо-губного трикутника та дистальних відділів кінцівок, уточнювали ознаки хронічного запалення.

Виконували пальпацію всіх груп периферійних лімфатичних вузлів на предмет їх збільшення.

Аускультативно та перкуторно визначали характер дихальних шумів, наявність чи відсутність і характер хрипів, особливості перкуторного звуку, голосового тремтіння, уточнювали ознаки зміщення середостіння.

При лабораторних дослідженнях були включені: загальний аналіз крові з використанням лічильника формених елементів крові - гематологічний аналізатор «ERMA PCE-210» (Японія), загальний аналіз сечі із застосуванням експрес аналізатора сечі «CL 50» (США), для визначення білка в сечі - аналізатор білка в сечі «Мінілаб-600» (Росія).

Дослідження вмісту загального білка і сироваткових фракцій; біохімічні проби - дослідження сироваткового вмісту білірубину і його фракцій, сечовини, креатиніну, глюкози, аспартат- і аланін амінотрансфераз, електролітів; коагулограма, протромбіновий індекс, кислотно-лужний склад крові.

При вивченні стану гемокоагуляції застосовували термостат з прозорими стінками «ТПС» (Україна). Досліджували такі показники як ПТІ, АЧТЧ, МНО, етаноловий тест, протамін сульфатний тест. Рівень фібриногену визначався рефрактометрично на денситометрі і аналізаторі фореграмі ЕФ-1 (Україна).

Біохімічні показники визначали на біохімічному фотометрі «Clima MC-15» (Іспанія). Глюкозу крові визначали на аналізаторі «Ексан-Г» (Литва).

Кислотно-лужний стан і напругу газів крові вивчали мікрометодом Р. Astrup (Astrup, 1960) на приладі «ABC-I» фірми «Radiometer» (Данія) за допомогою номограми Siggaard-Andersen (Агапов, 1968) та апараті «ABL-300» (Данія).

Концентрацію електролітів в плазмі визначали методом плазмової фотометрії на біологічному мікроаналізатору ОР-266/1 (Угорщина).

Характер і вираженість порушень вентиляції легень визначали на комплексі спірометричних даних, отриманих при дослідженні функції зовнішнього дихання за загальноприйнятою методикою на спірографі «Мета-1-40» (Росія) та «Spirosift» (Японія). При цьому дослідженні вивчали частоту дихання, хвилинну вентиляцію легень, життєву ємність легень, форсовану життєву ємність легень, обсяг форсованого видиху за 1 с, дихальний обсяг, потужність видиху, максимальні об'ємні швидкості видиху. Порушення дихання визначали за обструктивним, рестриктивним та змішаним варіантами. На всіх етапах дослідження показники розраховувалися у відсотках по відношенню до належних величин та порівнювалися між собою.

З метою оцінки функції серцево-легеневого комплексу в поєднанні з адекватністю тканинного газообміну використовували пробу Штанге та Саабразе. Позитивно допустимим вважали затримку дихання більше 20 секунд.

Основні електрокардіографічні параметри реєстрували на електрокардіографах «6-НЕК-4» (Німеччина), «Bioset-6000» (Німеччина), «Electronica Trentina» (Італія) у 12 відведеннях за загальноприйнятою методикою. Електрокардіографічні ознаки перевантаження правих відділів

серця фіксували у вигляді збільшення амплітуди зубця Р вище 0,25 мВ у відведеннях VI-3 і aVF, правого типу ЕКГ. Ехокардіографічне дослідження виконувалося на апараті «SIM 7000 Challenge» (Esaotebiomedica). Хворих обстежували за стандартною методикою, яка включає визначення розмірів камер серця, товщини стінок, роботу клапанного апарату; оцінку загальної та локальної скоротливості міокарда лівого шлуночка.

З лікувально-діагностичною метою використовували метод бронхоскопії. При проведенні ригідної бронхоскопії застосовували бронхоскоп ДБ типу Фріделя. Гнучку бронхоскопію проводили фібробронхоскопом фірми Olympus BF-40, 60 (Японія).

При злоякісних новоутворах легень виконували візуалізацію пухлин, оцінку її розмірів та поширеності. Визначали наявність збільшених лімфовузлів за непрямими ознаками здавлення бронхів і трахеї ззовні, згладжування зони карини та її зміщення.

З метою постановки гістологічного діагнозу виконували аспіраційно-щипцеву біопсію. При гнійних захворюваннях і вадах легень оцінювали архітектоніку бронхіального дерева і стан його слизової у процесі бронхоскопії.

Санацію бронхів поєднували із забором матеріалу для бактеріологічного дослідження. Забарвлення матеріалу на БК виконували за Цілем-Нільсеном, цитологічних досліджень за Романовським-Гімза (Гартнер, 2008). Усі цитологічні дослідження, у тому числі аналіз пунктатів та плевральної рідини, включали в себе якісне і кількісне визначення білка, реакцію Рівальта, вивчали цитограму.

Діагноз основного захворювання встановлювали за даними променевого обстеження. Стандартний протокол променевого обстеження включав рентгенографію (або великокадрову флюорографію) грудної клітки у двох - трьох проекціях. За необхідності проводили поліпозиційну багатоосьову рентгеноскопію, а також комп'ютерну томографію грудної клітки.

Бронхографію і ангіопульмонографію застосовували з метою

диференціальної діагностики.

Рентгенографія, з якої починалося обстеження хворого, дозволяла визначити такі параметри:

- конституційні особливості грудної клітини та її симетричність;
- симетричність середостіння, а так само його розширення або зміщення; становище, величину і конфігурацію органів середостіння;
- зміну меж тіні серця;
- характер і стан легеневого малюнка;
- локалізацію і характерні особливості патологічного процесу в легенях;
- стан і положення куполів діафрагми і стан реберно-діафрагмальних і кардіо-діафрагмальних синусів;
- наявність вільного газу чи рідини у плевральних порожнинах.

Рентгеноскопію використовували в якості додаткового методу, в доопераційний та післяопераційний періоди для оцінки ступеня зміщення середостіння, рівня рідини у плевральній порожнині на оперованому боці, опису структури і рухливості контра латеральної легені.

Томографічне дослідження у діагностичному процесі дозволяло уточнити діагноз після рентгенографії, при раку легені уточнити поширеність пухлини на органи середостіння і грудну стінку, виявити наявність грудних лімфатичних вузлів, зв'язок з коренем і середостінням.

З огляду на низьку роздільну здатність цього методу в клінічну практику введений метод комп'ютерної томографії, перед яким ставилася задача уточнення рентгенологічного діагнозу. Особливу роль це грало у доопераційному стадіюванні раку легень за TNM.

Комп'ютерну томографію, в тому числі і спіральну, виконували на апаратах «General Electric CT-900, CT-3000» (США), «Toshiba Asteion TSX-

021 А, TSX-021В», «Toshiba Aquilion TSX-101А» (Японія). Первинне КТ-дослідження органів грудної порожнини проводили в певній послідовності.

Стандартне дослідження було обов'язковим для всіх хворих незалежно від характеру виявлених чи передбачуваних патологічних змін. Воно полягало у виконанні серії томограм від верхівок легень до задніх відділів реброво-діафрагмальних синусів. Обмеження зони дослідження не проводили.

За цифровою рентгенограмою визначали рівень першого поперечного зрізу і всієї зони майбутнього сканування. Сканування проводили на висоті звичайного вдиху. Товщина томографічного шару і крок столу становили 7-10 мм, а при дослідженні зон інтересу зменшувалися до 2-3 мм.

Матеріалом для проведення гістологічного дослідження служили зрізи кукси ГБ. Проводили підрахунок кількості кровоносних судин на одиницю площі вогнища регенерації та площі колагенових волокон. Результати оброблялися статистично.

Бактеріологічні дослідження мазків-змивів з бронхів проводили з метою ідентифікації збудників ендобронхіту. Всього проведено 157 досліджень. З цією метою здійснювали ендоскопічну евакуацію патологічного вмісту у стерильний шприц, який негайно поміщали в пробірку з транспортним середовищем (1:10), що містить напіврідкий тіогліколевий агар з рН - 6,8.

Вивчення антибіотикограми здійснювали диско-дифузійним методом відповідно з доданими інструкціями і рекомендаціями Міжнародного комітету з клінічних лабораторних стандартів (2010). При цьому чутливість визначалася до вісімнадцяти антибіотиків: пеніциліну, ампіциліну, ампіоксу, цефалексину, цефазоліну, еритроміцину, рифампіцину, макропену, цефтріаксону, ровамідину, ципролету, цифрану, норфлуксацину, тетрацикліну, лінкоміцину, азитроміцину, гентаміцину, амоксиклаву та до обох антисептиків хлорофіліпту і ектерициду. Чутливими вважалися антибіотики з мінімальною переважаючою концентрацією (МПК) до 32 мкг / мл, стійкими з МПК вище 250 мкг / мл.

Цитологічне дослідження мазків проводилося з метою уточнення

форми бронхіту, вираженості запальної реакції, перебігу запального процесу. Забір матеріалу проводився до лікування на третю та п'яту добу, та в післяопераційний період. Мазки фарбувались за Романовським-Гімза протягом години після забору матеріалу. Проводилась ідентифікація клітинного складу, досліджувалася мікрофлора.

На початку лікування на висоті клінічних проявів виявлялися нейтрофільні лейкоцити на все поле зору з 1-2 фагоцитуючими клітинами в більшості полів зору або з фагоцитуючими клітинами у всіх полях зору. У міру поліпшення стану хворих у мазках зменшувалася кількість нейтрофілів, а кількість фагоцитуючих клітин зростала. Надалі вони теж зникали, а кількість епітеліальних клітин збільшувалася.

Інтегральний коефіцієнт запалення (ІКЗ) обчислювався з метою підтвердження наявності запального процесу і визначення його ступеня. Для цього проводився клінічний аналіз крові на початку лікування і при виписці зі стаціонару. Коефіцієнт вираховували за кількістю лімфоцитів, сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів та ШОЕ за формулою:

$$IKZ = \frac{CJA}{L} \sqrt{\frac{PJL \times SHO}{L \times E}}$$

де СЯЛ – сегменто ядерні нейтрофіли, %;

Л - лімфоцити, %;

ПЯЛ - паличко ядерні нейтрофіли, %;

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів;

Е - еозинофіли, %

Інтерпритують ІКЗ так: якщо у формулі еозинофіли відсутні, або трапляються «зрідка», підставляється число 0,5. При значенні ІКЗ 0,01-0,69 діагностують відсутність запалення; 0,7-1,19 - ризик розвитку запалення; 1,2-1,99 - приховану запальну реакцію; 2,0-9,9 - слабо виражене запалення; 10-24,9

- помірно виражене запалення; 25-79,5 - виражене запалення; 80 та більше - вкрай виражене запалення.

Це дослідження дозволило визначити ступінь тяжкості і гостроту запального процесу в бронхіальному дереві.

Методика проведення процедури ендоскопічної фотодинамічної терапії (бронхосанації) при лікуванні запальних захворювань трахеобронхіального дерева (ТБД) у хворих в передопераційному періоді.

Фотодинамічну бронхосанаційну терапію проводили у першій половині дня, у спеціалізованому приміщенні відділення оперативної ендоскопії, з дотриманням усіх принципів асептики і антисептики. Після проведення процедури санації необхідності хворому дотримуватися темного режиму, оскільки фотореакція носить місцевий характер.

Алгоритм бронхосанації був таким: після евакуації патологічного вмісту з трахеобронхіального дерева (ТБД) за допомогою фібробронхоскопу хворому що знаходився у положенні на боці у ТБД вводилося через катетер проведений через канал ендоскопу, вводилося 10 – 15 мл розчину 0,04% метиленового синього з експозицією у 12 хвилин. Після чого у ТБД вводяться кварцові світловоди, що мають на кінці форму сфери і опромінення проводиться когерентним монохроматичним розфокусованим лазерним променем, довжиною хвилі 632,8нм із потужністю на кінці світловоду у 12 мВт. Доза опромінення становить 7,2Дж, при тривалості опромінення 6 хв. Кількість процедур до 4-6 разів, щодня.

2.3. Статистична обробка отриманих даних

Отримані у процесі дослідження дані заносилися у спеціально розроблену форму, що включає аналізовані показники у вигляді числової (цифрові показники), порядкової чи номінальної шкали (якісні показники). Надалі цифрові дані оброблялися з використанням стандартного офісного пакета Microsoft Office 2013 та пакету статистичних програм SPSS 13.0, з урахуванням рекомендацій для медико-біологічних досліджень. Статистичний аналіз виконано з використанням частотного аналізу та

непараметричних методів з метою порівняння кількісних показників застосовували критерій Мана-Уїтні; для порівняння якісних показників – критерій χ^2 та критерій Фішера. При порівнянні отриманих даних користувалися парним критерієм Ст'юдента. Розходження вважали значимими при ймовірності нульової гіпотези меншої за 5% ($P < 0,05$). Для вивчення взаємозв'язків аналізованих ознак використано кореляційний аналіз непараметричним методом Спірмена.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Кріцак В.В. Ускладнення після пневмонектомії та методи їх профілактики і лікування. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 2(75):115-121.
2. Деклараційний патент на корисну модель № 121397 від 11.12.2017,. Спосіб профілактики неспроможності кукси бронха після пневмонектомії / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03444; заявл. 10.04.2017.

РОЗДІЛ 3.

ВИБІР ФОТОСЕНСИБІЛІЗАТОРА ТА ПАРАМЕТРІВ СВІТЛОВОГО ОПРОМІНЮВАННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ЕНДОСКОПІЧНОЇ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОЇ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

З метою виявлення найбільш перспективних фотосенсибілізаторів-антисептиків нами був проведений моніторинг спектрів оптичного поглинання антисептиків, які найбільш часто використовуються в медичній практиці, мають специфічне забарвлення, піки оптичного поглинання яких, лежать в зоні видимого та ближнього інфрачервоного спектральних діапазонів.

У процесі моніторингу досліджувалися 1% водні розчини: метиленового синього, генціан - віолету, фуксину, брильянтового зеленого, а також розчин еозину, толуїдинового синього, розчин фурациліну у розведенні 1: 5000, діоксидин, йоддіцирин.

Спектрофотометричні дослідження, зокрема визначення коефіцієнта оптичного пропускання та виявлення піків оптичного поглинання запропонованих розчинів проводилося на спектрофотометрі СФ-56 у спектральному діапазоні від 190 до 1100 нм.

У наших дослідженнях було вивчено антибактеріальний ефект фотодинамічної терапії щодо одного зі збудників гострого і хронічного гнійного запалення трахеобронхіального дерева.

Staphylococcus aureus з огляду на високу вірулентність золотистого стафілокока та частоту виявлення (за нашими даними більше 14% при гострих процесах і 34% при хронічних).

Вивчення фізичних характеристик барвників дозволило вибрати джерела випромінювання зі смугою генерації, яка відповідає смугами поглинання досліджуваних барвників.

3.1. Параметри оптичного поглинання фотосенсибілізаторів-антисептиків

В основу вимірювання величини спектра пропускання покладено принцип зрівнювання інтенсивності двох світлових модульованих потоків. Відомо що коефіцієнт світлового пропускання середовища визначається відношенням величини світлового потоку випромінювання, що вийшов із середовища, до величини світлового потоку випромінювання тієї ж довжини хвилі, що увійшов у середовище. При цьому оптична щільність дорівнює $D = \lg I_0 / I_t$, де I_0 - інтенсивність падаючого світлового потоку, а I_t - інтенсивність світлового потоку після проходження шару розчину. Прилад забезпечує вимірювання світлового пропускання з відносною похибкою $\pm 1\%$.

Визначення коефіцієнта пропускання світлового потоку даних розчинів проводилося в спектральному діапазоні від 190 до 1100 нм на спектрофотометрі СФ-56. З метою визначення довжини хвилі, на якій відбувається максимальне світло поглинання, концентрація речовин з інтенсивним забарвленням була доведена до 0,01. Результати дослідження представлені у вигляді графічного зображення спектрів оптичного пропускання (рисунки 3.1-3.4.).

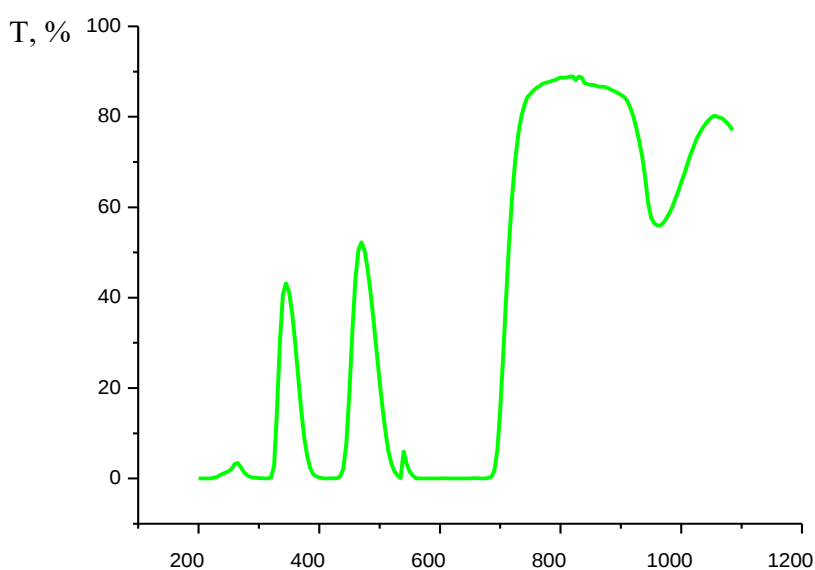


Рисунок 3.1. Спектр оптичного пропускання метиленового синього.

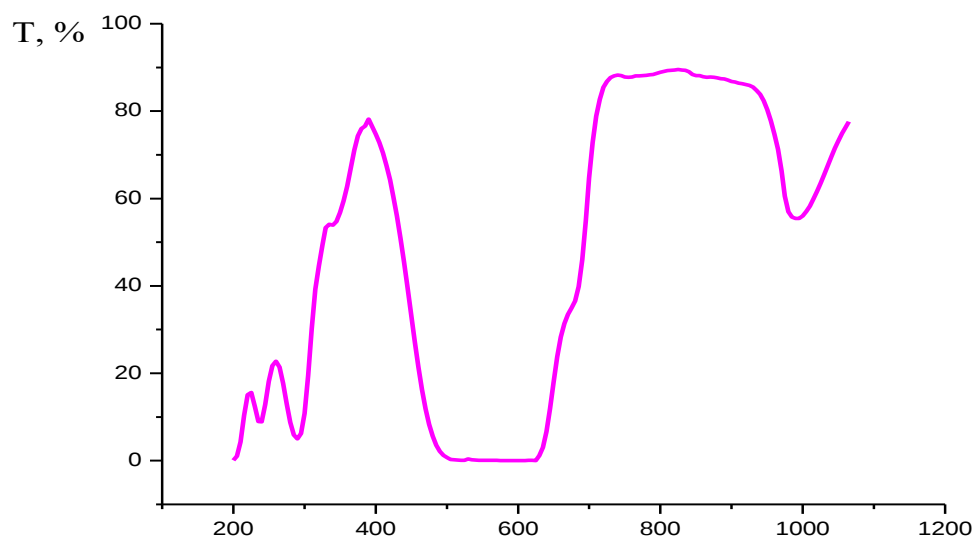


Рисунок 3.2. Спектр оптичного пропускання генціан віолету.

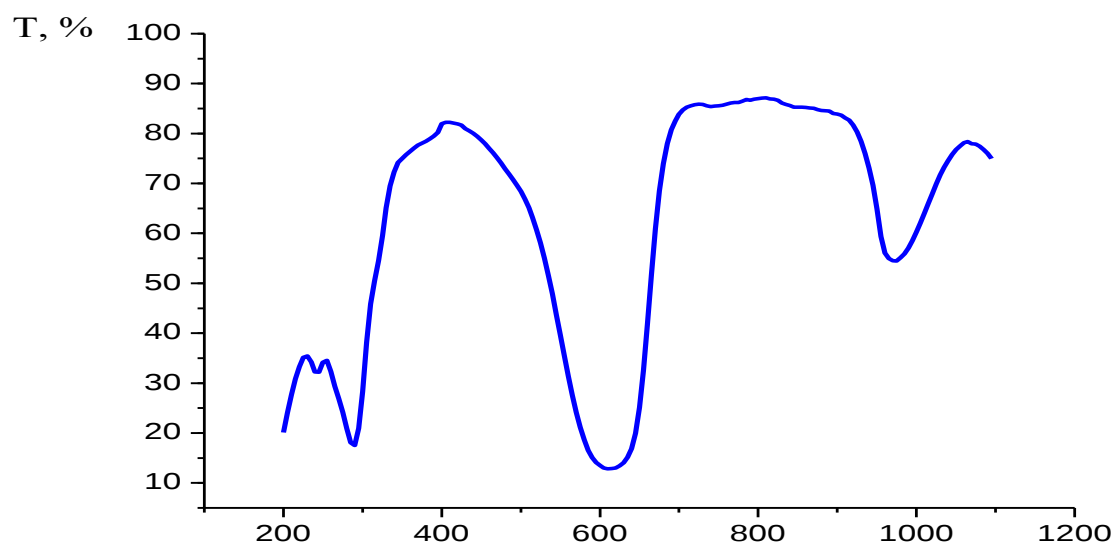


Рисунок 3.3. Спектр оптичного пропускання толуїдинового синього.

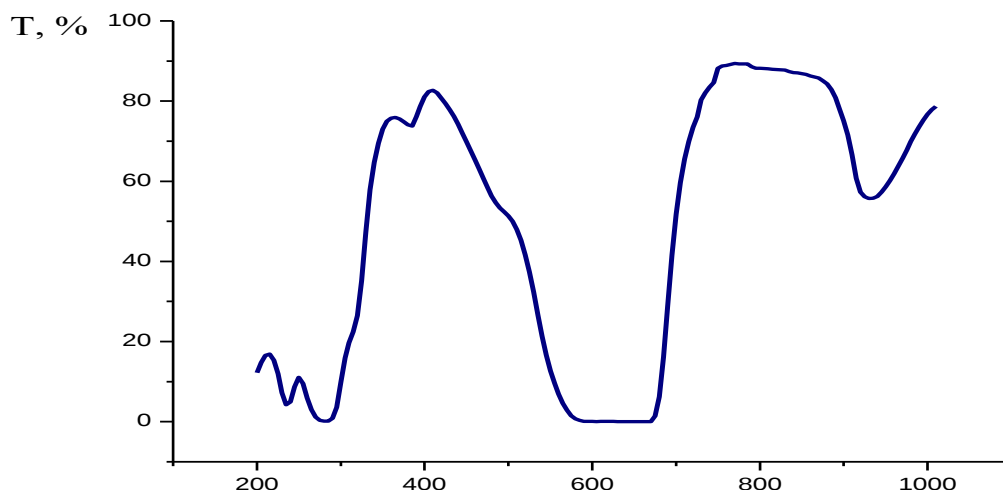


Рисунок 3.4. Спектр оптичного пропускання брильянтового зеленого.

За результатами наших досліджень видно, що у метиленового синього (мал. 3.1) є три зони максимального поглинання - в ультрафіолетовій, зеленій (200-320 нм, 390-430 нм) та червоній зоні спектра (530-700 нм). У толуїдинового синього (рис. 3.3) діапазон максимального поглинання припадає на червону частину спектру (600-630 нм), у брильянтового зеленого (мал. 3.4) також максимальним «поглинанням» є червона область (580-670 нм), а також вузька зона ультрафіолету (280-300 нм). Результати інших досліджень представлені в табл. 3.1.

Піки поглинання всіх досліджуваних речовин знаходяться у видимій частині спектру і не виходять у зону інфрачервоного випромінювання. У табл. 3.2. представлені дані розподілу смуг поглинання досліджуваних речовин.

Розчини фурациліну і діоксидину є «прозорими» для світлового випромінювання тобто розташовані у видимій та ближній інфрачервоній частині спектральних діапазонів. Пік оптичного поглинання знаходиться у зоні ультрафіолету і займає незначну ділянку. Отже, ці препарати не можуть бути фотосенсибілізаторами. Можливе їхнє використання у поєднанні з іншими барвниками у якості розчинника.

Таблиця 3.1

Зони оптичного поглинання фотосенсибілізаторів-антисептиків

Речовина – антисептик	Зона поглинання, (мкм)
Брильянтовий зелений	0,28-0,30 0,58-0,67
Генциан віолет	0,49-0,63
Еозин	0,20-0,32
Метиленовий синій	0,20-0,32 0,39-0,43 0,53-0,70
Фурацилін	0,20-0,42
Діоксидин	0,20-0,41
Йоддіцирин	0,20-0,58
Толуїдиновий синій	0,60-0,63

За даними літератури відомо, що після опромінення світлом з довжиною хвилі, відповідного піку поглинання фотосенсибілізатора ароматична молекула останнього переходить у збуджений стан. Внаслідок каскаду реакцій утворюється значна кількість вільних радикалів, виділяється синглетний кисень, що призводить до пошкодження мембрани клітин інфекційних агентів.

Таблиця 3.2

Розподіл піків оптичного поглинання фотосенсибілізаторів за спектральним діапазоном

Спектр	Діапазон довжини хвиль, (мкм)	Речовина
Ультрафіолетовий	0,25 – 0,45	Метиленовий синій Фурацилін Діоксидин Йоддицирин Брильянтовий зелений
Синій	0,45 - 0,49	Еозин
Зелений	0,49 – 0,56	Генциан віолет Еозин Брильянтовий зелений Йоддицирин
Червоний	0,59 – 0,76	Метиленовий синій

		Генціан віолет Брильянтовий зелений Толуїдиновий синій
Інфракрасний	0,76 – 0,95	Нема

3.2. Вивчення впливу барвників-фотосенсибілізаторів та світлового випромінювання на ростові властивості збудника

У процесі виконання завдань нами використовувалися такі барвники: толуїдиновий синій, брильянтовий зелений, генціан віолет, метиленовий синій, еозин. З базових 1% водних розчинів кожного барвника отримували 0,2, 0,04; 0,02 та 0,01% розчини шляхом їхнього розведення (1% розчинів) цукровим бульйоном. Потім до 2,8 мл розчину барвника відповідної концентрації додавали 0,2 мл суспензії мікроорганізмів.

Час експозиції в умовах термостата ($t^0 = 37^{\circ}\text{C}$) становив: 15 хв., 30 хв., 60 хв. та 24 години. Після закінчення відповідного часу інкубації з барвниками 1,0 мл суспензії висівали на щільне поживне середовище (ПС) (жовтково-сольовий агар) і поміщали у термостат на 24 години для вивчення ростових властивостей мікроорганізму. Ростові властивості мікроорганізмів визначали шляхом підрахунку колоній, що вирости *S. aureus* і розраховували у ступенях (0, I, II, III, IV) колоній утворюючих одиниць (КУО) відповідно до Методичних вказівок щодо застосування уніфікованих методів дослідження в клініко-діагностичних лабораторіях (Москва, 1985 г. , наказ № 535 від 22 квітня 1985 року, «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, застосовуваних у клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ»):

Розподіл був такий: 0 ст. - відсутність росту; I ст. - незначний ріст (до 10 КУО); II ст. - незначний ріст (10-25 КУО); III ст. - помірний ріст (кількість колоній, не більше 50 КУО); IV ст. - рясний ріст (суцільний ріст).

Результати досліджень представлені в таблицях 3.3-3.4. Дослідження з кожним барвником складалося з шести серій, кожна з яких включала 120

посівів. В результаті досліджень встановлено, що при впливі толуїдинового синього на золотистий стафілокок у концентраціях 0,01-0,2% спостерігається IV ступінь росту *S. aureus*, що збігається з контрольним висівом культури. Лише 1% розчин барвника має слабку бактеріостатичну дію відносно *S. aureus* при п'ятнадцятихвилинній експозиції з барвником спостерігався помірний ріст (III ступінь) мікроорганізму. Зі збільшенням експозиції посилення антибактеріальної активності барвника толуїдинового синього ми не спостерігали. Лецитиназна активність стафілокока спостерігалася протягом усього експерименту.

Таблиця 3.3

Вплив барвника толуїдинового синього на ростові властивості *S. aureus*

Час інкубації (хв)	Контрольний висів культури	Концентрація барвника (%)				
		0,01	0,02	0,04	0,2	1,0
15 (n=30)	IV(л+)*	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)**
30 (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)
60 (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)
24 години (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)

Примітка: 1. * л+ - лецитиназа «позитивна»; 2. ** $p > 0,05$ при порівнянні з контрольним вмістом культур.

Таблиця 3.4

Вплив барвника генціан віолету на ростові властивості *S. aureus*

Час інкубації (хв)	Контрольний висів культури	Концентрація барвника, (%)				
		0,01	0,02	0,04	0,2	1,0
15 (n=30)	IV (л+)	III (л+)	II (л+)	Од. колонії (л+)	Од. колонії (л-)	Од. колонії (л-)*
30 (n=30)	IV(л+)	II(л+)	Од. колонії (л+)	Од. колонії (л-)	Од. колонії (л-)	Нема росту**
60 (n=30)	IV(л+)	II(л+)	Од. колонії (л-)	Нема росту	Нема росту	Нема росту
24 години (n=30)	IV(л+)	Нема росту	Нема росту	Нема росту	Нема росту	Нема росту

Примітка: 1.* $p > 0,05$ при порівнянні з контрольним вмістом культур. 2.** $p < 0,05$ при порівнянні з контролем культур.

Як видно з таблиці 3.4 генціан віолет навіть у мінімальній концентрації 0,01%, при експозиції 15 хв. мав бактеріостатичну дію. При цьому спостерігався помірний ріст *S. aureus* (II ступінь). Починаючи з концентрації 0,04% водного розчину генціан віолету, спостерігався ріст поодиноких колоній стафілокока на тлі зниження і подальшій відсутності лецитиназної активності збудника. Відсутність росту спостерігалася при 30 хв. експозиції з 1% водним розчином та при більш тривалій експозиції. Даний факт свідчить за високу антибактеріальну активність цього.

За результатами впливу барвника еозину на ростові властивості *S. aureus* (таблиця 3.5) видно, що антибактеріальна дія спостерігалася при концентрації 0,2% водного розчину що виражалося помірним ростом золотистого стафілокока (III ступінь), при збереженні його лецитиназної активності. При 1% концентрації барвника спостерігалася зниження росту стафілокока до другого ступеня і лише при добовій експозиції даного розчину зі збудником

відзначено помірне зростання *S. aureus*. Таким чином, було встановлено, що водний розчин еозину має низьку антибактеріальну активність щодо штаму *S. aureus* у концентраціях 0,01-0,2%. При дослідженні антибактеріальної дії метиленового синього було виявлено (табл. 3.6), що при експозиції більше однієї години концентрації 0,2% водного розчину, барвник має антибактеріальну дію. Спостерігався ріст поодиноких колоній збудника і зниження лецитиназної активності. Максимальний антибактеріальний ефект спостерігався у 1% розчину метиленового синього при експозиції 1 годину і більше, лецитиназна активність при цьому мала тенденцію до зниження. Таким чином, в результаті експериментального дослідження антибактеріальної активності водних розчинів метиленового синього щодо золотистого стафілокока була встановлена його висока бактеріостатична активність.

Таблиця 3.5

Вплив барвника еозину на ростові властивості *S. aureus*

Час інкубації (хв)	Контрольний висів культури	Концентрація (%)				
		0,01	0,02	0,04	0,2	1,0
15 (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)	II(л+)*
30 (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)	III (л+)	II(л+)
60 (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)	III(л+)	II(л+)
24 години (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)	II(л+)	Од. колонії (л+)

Примітка. * $p > 0,05$ при порівнянні з контролем культур.

Таблиця 3.6

Вплив барвника метиленового синього на ростові властивості *S. aureus*

Час інкубації (хв)	Контрольний висів культури	Концентрація (%)				
		0,01	0,02	0,04	0,2	1,0
15 (n=30)	IV(л+)	IV(л+)	III(л+)	II(л+)	I(л+)	I(л+)*
30 (n=30)	IV(л+)	III(л+)	II(л+)	I(л+)	I (л. знижена)	Од. колонії (л.знижена)
60 (n=30)	IV(л+)	III(л+)	II(л+)	Од.колонії (л+)	Од. колонії (л.знижена)	Нема росту
24 години (n=30)	IV(л+) 4,0±0,0	II(л+)	I(л+)	Од. колонії (л.знижена)	Нема росту	Нема росту

Примітка. * $p > 0,05$ при порівнянні з контролем культур.

За даними, представленими в таблиці 3.7 барвник метиленовий синій так само має помірну антибактеріальну активність. При впливі 1% водного розчину на золотистий стафілокок при інкубації 15 хвилин спостерігалось зниження лецитиназної активності і бактеріостатичний ефект, який проявлявся мізерним зростанням золотистого стафілокока.

Таблиця 3.7

Вплив барвника брильянтового зеленого на ростові властивості *S. aureus*

Час інкубації (хв)	Контрольний висів культури	Концентрація (%)				
		0,01	0,02	0,04	0,2	1,0
15 (n=30)	IV(л+)	IV (л+)	IV(л+)	IV(л+)	III (л+)	II(л.знижена)*

30 (n=30)	IV(л+)	IV (л+)	IV(л+)	III(л+)	III(л+)	I (л. знижена)
60 (n=30)	IV(л+)	IV (л+)	IV(л+)	III(л+)	II(л+)	Нема росту
24 години (n=30)	IV(л+)	III (л+)	III(л+)	III(л+)	II (л.знижена)	Нема росту

Примітка. * $p > 0,05$ при порівнянні з контролем культур.

Таким чином, в результаті дослідження впливу барвників на *S. aureus*, при експозиції 15 хв максимальну антибактеріальну дію було виявлено у барвника генціан віолета (рис. 3.4). При його впливу на *S.a.* у всіх концентраціях було встановлено позитивний результат, а при концентрації 1% спостерігалось дуже помірне зростання збудника. На другому місці за антибактеріальною активністю виявився метиленовий синій. Починаючи з 0,02% концентрації був виявлений бактеріостатичний ефект (ступінь зростання - III-I), при концентрації 1% водного розчину ростові властивості золотистого стафілокока знижуються до I ступеня. При впливі інших барвників так само спостерігалось зниження зростання *S. aureus*, але в меншому ступені.

Окрім цього вивчався вплив світлового випромінювання різних довжин хвиль на ростові властивості *S. aureus*. Використовувався ультрафіолетовий ($\lambda = 0,25 \div 0,45$ мкм), червоний ($\lambda = 0,59 \div 0,76$ мкм), зелений ($\lambda = 0,49 \div 0,56$ мкм), синій ($\lambda = 0,45 \div 0,49$ мкм) світлодіодні випромінювачі, а також випромінювання гелій-неонового лазерного апарату АФЛ-2 ($\lambda = 0,63$ мкм).

При опроміненні світлодіоди вставлялися у верхню частину ємності і перебували безпосередньо над поверхнею опромінюваної мікробної суспензії. Обсяг суспензії становив 0,8 мл. Час опромінення залежав від довжини хвилі і потужності світлодіодного випромінювання.

Після закінчення опромінення 0,8 мл суспензії висівали на жовчно-сольовий агар та інкубували при $t^{\circ} + 37^{\circ} \text{C}$ протягом 24 годин з метою вивчення ростових властивостей мікроорганізмів. Потужність джерел світлового випромінювання була різною, тому для вибору однакової дози впливу було розраховано час впливу. Доза випромінювання обчислювалася за формулою (3.1),

Формула 3.1

$$E = \frac{P \times T}{S}$$

де E - щільність дози, потужність дози, Дж / см^2 ; P - потужність на виході світловоду, Вт; T - експозиція, S - площа поверхні що опромінюється, см^2 .

Розрахунки часу впливу для кожного джерела випромінювання представлені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Результати розрахунку часу впливу джерел випромінювання залежно від дози випромінювання

Джерело світлового опромінення (Довжина хвилі, мкм)	Потужність, мВт	Доза опромінення, Дж/см ²				
		0,1	0,3	0,5	3,6	7,2
		Час (с)				
Ультрафіолетовий (0,01 ÷ 0,4)	3,6	28,0	83,3	139,0	1000,0	2000,0
Синій (0,01 ÷ 0,4)	2,0	50,0	150,0	250,0	1800,0	3600,0
Зелений (0,49 ÷ 0,56)	1,6	62,5	187,0	312,0	2250,0	4500,0
Червоний (0,59 ÷ 0,76)	12,2	8,2	24,6	40,9	295,1	590,2
Червоний (0,63)	12,0	8,3	25,0	41,7	300,0	600,0

Примітка. Площа поверхні що опромінювалася - 1 см^2 .

В результаті вивчення впливу ультрафіолетового, синього, зеленого, червоного світлодіодного випромінювання на ростові властивості золотистого стафілокока (табл. 3.9) було виявлено повну відсутність антибактеріального ефекту в дозах випромінювання від 0,1 до 1 Дж.

Таблиця 3.9

Вплив ультрафіолетового, синього, зеленого та червоного світлодіодного випромінювання на ростові властивості *S. aureus*

Контроль росту <i>S. aureus</i>	Доза опромінення Дж\см ²			
	0,1	0,3	0,5	1
IV ступінь росту (лецитиназа «+»)	IV ступінь росту (лецитиназа «+»)	IV ступінь росту (лецитиназа «+»)	IV ступінь росту (лецитиназа «+»)	III ступінь росту (лецитиназа «+»)

У всіх дослідах результати були ідентичними, відмінностей від контрольного засіву не спостерігалось. Незначні відмінності були лише при впливі ультрафіолетового випромінювання у дозі 1 Дж\см², коли спостерігався помірний ріст золотистого стафілокока.

Нами також було проведено порівняння ступеня антибактеріальної дії світлодіодного і лазерного випромінювання червоної частини спектрального діапазону при однакових дозах випромінювання. Статистично достовірні відмінності в ступені антибактеріальної дії знайдено не було. При дозі опромінення 0,1-0,3 Дж\см² антибактеріальний ефект не спостерігався, в дозі 0,5-3,6 Дж\см² спостерігалось незначне зниження зростання *S. aureus* до III ступеня, лецитиназна активність зберігалась. Таким чином, проведені дослідження свідчать за відсутність антибактеріального ефекту щодо *S. aureus* у лазерного і світлодіодного світлового випромінювання видимої частини спектрального діапазону у наведених дозах випромінювання (0,1 – 1,0 Дж\см²)

Нами було вивчено вплив ультрафіолетового ($\lambda = 0,25 \div 0,45$ мкм), синього ($\lambda = 0,45 \div 0,49$ мкм), зеленого ($\lambda = 0,49 \div 0,56$ мкм), червоного ($\lambda = 0,59 \div 0,76$ мкм) світлодіодного випромінювання на ростові властивості *S. aureus* при рівних умовах (температурний режим, рН середовища, освітленість). Аналогічні результати отримані при опроміненні червоним лазерним випромінюванням. Наявність антибактеріального ефекту при одночасному впливі генціан віолета та світлодіодного (зеленого, червоного, синього спектрів) і лазерного випромінювань (червоного спектра) при терміні інкубації з барвником 15 хв. Результати свідчать про високу антимікробну активності самого барвника генціан віолету ($p > 0,05$). При комбінованому впливі барвника та ультрафіолетового випромінювання спостерігалось підвищення антимікробної активності при інкубації 15 хв., концентрації 0,02% при дозі опромінення 0,1 Дж/см². Така комбінація супроводжувалася першим ступенем росту стафілокока з позитивною лецитиназною активністю. При більш високих концентраціях барвника ріст стафілокока був відсутнім.

При вивченні комбінованого впливу 0,2-1% розчину толуїдинового синього та світлового випромінювання видимої частини спектрального діапазону при дозі 0,1-0,5 Дж/см² є зменшення росту золотистого стафілокока у порівнянні з першим до I-II ступеня (табл. 3.3), але повна відсутність зростання відсутня. Таким чином, фотодинамічний ефект з барвником толуїдиновим синім, при наведених дозах світлового випромінювання отримано не було, $p > 0,05$.

Таким чином, з огляду на встановлену різницю результатів дослідження можна зробити висновок, що водний розчин барвника толуїдинового синього в концентраціях 0,01-1% має низьку антибактеріальну активність і знаходиться у межах III - IV ступеню росту золотистого стафілокока при збереженні лецитиназної активності. При комбінованому впливі цього барвника і світлового випромінювання спостерігається значна інгібіція росту мікроорганізму *St.a.* до одиничних колоній. Даний факт свідчить за можливе

посилення антимікробної ефекту при більш високих дозах світлового випромінювання. У нашій роботі ми ставили завдання визначити мінімально активні дози випромінювання, що знаходяться у межах 0,1-9,7 Дж/см². В результаті вивчення комбінованого впливу розчину метиленового синього і світлового випромінювання ультрафіолетового, червоного, синього, зеленого зон спектральних діапазонів було виявлено посилення антибактеріальної активності. Порівнюючи з результатами описаними вище (табл. 3.6), при концентрації водного розчину метиленового синього 0,04%, ступінь гальмування засіменіння знизилася з четвертої до другої, з подальшим зниженням до «одиничних колоній». Лецитиназна активність золотистого стафілокока мала ту ж тенденцію до зниження. Повна відсутність росту спостерігалася при дозі випромінювання 3,6 Дж/см² та концентрації барвника - 0,2-1% ($p < 0,05$). Теж спостерігали при дозі випромінювання 7,2 Дж/см² у концентрації водного розчину метиленового синього 0,04 - 1% ($p < 0,001$). Наведене дозволяє підтвердити наявність фотодинамічного ефекту при комбінованому впливі водного розчину метиленового синього і світлового випромінювання видимої частини спектрального діапазону, а також при впливі ультрафіолету.

З огляду на те, що час опромінення, теоретично розрахований за формулою (3.1) для синього і зеленого світлодіодів склав 1 годину і 1 годину 25 хвилин відповідно, їх не застосування у клініці, на наш погляд, є недоцільним.

При впливі лазерного випромінювання червоної частини спектрального діапазону і барвника еозину спостерігалася тенденція до зниження росту золотистого стафілокока до першого ступеня. Повна відсутність росту відсутня незалежно від обраних концентрацій водного розчину барвника.

З огляду на різницю результатів досліджень можна припустити наявність фотодинамічного ефекту при впливі більш високих доз світлового випромінювання.

Резюме до розділу

Таким чином було встановлено найбільш виражений фотодинамічний ефект при комбінованому впливі метиленового синього зі світловим випромінюванням видимої частини спектрального діапазону і ультрафіолетом.

Отримані дані результатів дослідження ростових властивостей *S. aureus*, підданого світлодіодному (синього, червоного, зеленого і ультрафіолетового) випромінюванню після інкубації з розчинами барвника діамантового зеленого. Як видно з таблиці антимікробний ефект виражений, але в порівнянні з метиленовим синім, слабше і виявляється при тривалій інкубації і високих доз опромінення - $7,2 \text{ Дж/см}^2$ ($p < 0,05$), при порівнянні з дослідженням, концентрації розчину 1% та дозі випромінювання менше $7,2 \text{ Дж/см}^2$ $p > 0,05$.

З огляду на наші подальші завдання - розробити метод лікування запальних захворювань трахеобронхіального дерева у пацієнтів з патологією легень, шляхом застосування ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації, для подальших досліджень було вибрано лазерне випромінювання червоної частини спектрального діапазону. Лазерне випромінювання має когерентність, яка дозволяє направляти його по світловодах, що неможливо для світлодіодного випромінювання даної потужності. З барвників нами був обраний – метиленовий синій, як найбільш ефективний.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Лечение воспалительных осложнений после пульмонэктомий и резекций легкого. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2017;1:3–13.
2. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Выбор фотосенсибилизатора и параметров светового излучения для проведения эндоскопической эндобронхиальной фотодинамической терапии. Міжнародний медичний журнал. 2017;2(90):28-31.

РОЗДІЛ 4.

ЕНДОБРОНХІАЛЬНІ САНАЦІЇ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО РЕЗЕКЦІЙ ЛЕГЕНЬ ТА ПУЛЬМОНЕКТОМІЙ

4.1. Оцінка ефективності застосування ендоскопічної ендобронхіальної фотодінамічної бронхосанації за клініко- лабораторними даними

У відповідності з поставленими завданнями всі хворі були розподілені на 2 клінічні групи. Першу групу (А), групу порівняння, увійшло 53 (50,9%) хворих, у яких були застосовані стандартні методи обстеження і лікування.

У другу групу (Б), основна, 51 (49,1%) хворих, які були проліковані із застосуванням розроблених методів прогнозування ризику та профілактики післяопераційних запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха. У даній групі застосовувалася ендоскопічна фотодінамічна бронхосанація у передопераційний період.

Використання того чи іншого методу профілактики запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха було обумовлено встановленими в процесі попередніх досліджень висновками, які враховували характер змін у легеневій тканині, супутні захворювання, вік досліджених, функціональний стан респіраторної та серцево - судинної систем, а також порушення у системі гомеостазу. Хворі основної групи отримували ендоскопічну фотодінамічну бронхосанаційну терапію за розробленою нами методикою в основі якої введення в бронхіальне дерево водного розчину барвника метиленового синього у концентрації 0,04% подальшим опроміненням даного розчину лазерним опромінюванням довжиною хвилі 0,63 мкм (гелій-неоновий лазер АФЛ 2), потужність якої на виході світловода 12 мВт.

У зв'язку з тим, що досліджувані групи хворих були рандомізовані, важливим питанням була оцінка однорідності зіставлення щодо досліджуваних ознак (табл. 4.1) до початку лікування.

Таблиця 4.1

Порівняння клінічних ознак досліджених груп при госпіталізації

Показник	Група порівняння,	Основна група,	P
Клінічні прояви:			
Інтоксикація, %	74,6	82,0	>0,05
Задишка, %	61,8	70,0	>0,05
Виділення мокротиння, %	80,0	82,0	>0,05
Слабкість, %	96,4	90,0	>0,05
Ендоскопічне обстеження			
Набрякла слизова, %	52,4	53,3	>0,05
Гіперемія слизової, %	47,6	46,9	>0,05
Не змінена, %	0	0	>0,05
Слизове виділення бронхів, %	31,8	28,5	>0,05
	59,1	50,0	>0,05
Гнійне виділення бронхів, %	10,1	21,5	>0,05
Бронхіальні виділення відсутні, %			
Білкові фракції крові			
Альбуміни, %	49,29±2,5	50,98±2,7	>0,05
Глобуліни, %:			
α-1	6,19±0,7	5,92±0,6	>0,05
α-2	14,51±0,9	13,47±0,9	>0,05
β	13,03±1,1	12,33±1,0	>0,05
γ	16,98±1,3	17,30±1,4	>0,05
Ступінь запальної реакції по ІКЗ			
Відсутній, %	4,8	6,7	>0,05

Показник	Група порівняння,	Основна група,	P
(0,01-0,69 у.о.)			
Ризик розвитку, %	14,3	13,3	>0,05
(0,7-1,19 у.о.)			
Приховане запалення,%	33,3	33,3	>0,05
(1,2-1,99 у.о.)			
Мало виражене, %	42,9	33,3	>0,05
(2,0-9,9 у.о.)			
Помірно виражене, %	4,7	6,7	>0,05
(10,0-24,9 у.о.)			
Виражене, %	0	6,7	>0,05
(25,0-79,5 у.о.)			
Значно виражене, %	0	0	>0,05
(≥80)			

Оцінка ефективності лікування проводилася на підставі зменшення скарг, підтверджених даними клінічного обстеження, об'єктивних методів дослідження, за часом перебування у клініці, а так само за кількістю рецидивів.

Виражений інтоксикаційний синдром на початку лікування у хворих групи порівняння спостерігався у 41 (77,4%) хворого та до 10 діб зберігався (у меншій мірі) у одного пацієнта (1,8%, $p < 0,001$). В основній групі 48 (94,1%) хворих мали скарги на головний біль, задишку, яка посилювалася при

фізичному навантаженні. До десятого дня хворі основної групи скарг не пред'являли, $p < 0,001$.

Аналіз ступеня динаміки інтоксикаційного синдрому в групах за допомогою значень ϕ -критерію показав, що в основній групі отримано виражений терапевтичний ефект на 3-ю добу лікування ($\phi = 6,1$; $p < 0,001$), в той час як в групі порівняння відзначений хоча і достовірний, але менш значимий ефект ($\phi = 2,4$; $p < 0,05$). Це проявилось в достовірній відмінності в групах щодо показника частоти хворих з наявністю симптому інтоксикації. У групі порівняння таких хворих було достовірно більше ($p < 0,01$).

У наступну добу спостереження в обох групах відзначається позитивна динаміка, максимальний терапевтичний ефект досягається до 10 діб лікування. Однак по кожному з часових періодів ступінь регресії інтоксикаційного синдрому була у хворих основної групи ($\phi = 2,67$; $p < 0,01$).

У групі порівняння, до лікування на виділення мокротиння різного ступеня і характеру скаргилося 44 (83,1%) пацієнти. До десятого дня лікування ця скарга залишилася у 4 (7,5%, $p < 0,001$) хворих групи порівняння і у одного пацієнта основної групи (1,9%, $p < 0,001$). При цьому виділення при кашлі носили слизовий характер. Необхідно відзначити, що у пацієнтів дослідної групи (Б) в перші дні лікування виділення при кашлі посилювалися, ставали рідшими, при цьому слідів барвника в виділеннях не спостерігалось.

Що стосується ступеня динаміки зменшення виділень при кашлі, то у хворих основної групи на 3-ю добу не відмічено достовірного зменшення виділень ($\phi = 0,7$; $p < 0,05$), в той час як в групі порівняння виявлено високе достовірне зниження частоти цього симптому ($\phi = 4,2$; $p < 0,001$). Тому, на 3-ю добу частка хворих з рясними виділеннями мокротиння ($\phi = 3,46$; $p < 0,001$) перевищувала таких у групі порівняння.

На 5-у добу лікування відзначалася зворотна закономірність. Ступінь редукції гіперсекреторного синдрому в основній групі ($\phi = 7,0$; $p < 0,001$) перевищувала таку в групі порівняння ($\phi = 5,2$; $p < 0,001$).

При цьому частка хворих з позитивним симптомом у групі порівняння

достовірно перевищувала частку хворих в основній групі ($\phi = 1,77$; $p < 0,05$ для однобічного критерію).

Максимум позитивного ефекту отримано на 10-у добу терапії, проте ступінь динаміки редукції симптому в порівнянні з вихідними даними був дещо вищим у хворих основної групи ($\phi = 9,9$; $p < 0,001$), ніж у групі порівняння ($\phi = 8,7$; $p < 0,001$).

Що стосується проявів синдрому інтоксикації у вигляді слабкості, нездужання, то на 3-ю добу лікування ступінь зменшення цих симптомів була однаковою в обох групах і склала $\phi = 6,7$ ($p < 0,001$).

Надалі, у міру продовження терапії почав проявлятися більш виражений позитивний ефект фотодинамічної терапії: на 5-ту добу ϕ -осн. = 14,8 ($p < 0,001$) і ϕ -порів. = 13,4 ($p < 0,001$) та до 10-ї доби показники склали ϕ -осн. = 9,3 ($p < 0,001$) та ϕ -порів. = 9,1 ($p < 0,001$). Відносно до даного симптому достовірних відмінностей між групами не встановлено. На 5-у добу лікування частка хворих з позитивними симптомами інтоксикації в групі порівняння істотно перевищувала таку в основній групі ($\phi = 1,91$; $p < 0,05$ для однобічного критерію).

Утруднення дихання до лікування відзначалося за рахунок набряку слизової оболонки трахеобронхіального дерева та наявності рясного патологічного відокремлюваного. У групі порівняння дана скарга турбувала 34 (64,1%) хворих, в основній групі - 35 (68,6%) хворих. До закінчення лікування, на утруднення дихання в групі А скаржилося 4 (7,5%; $p < 0,001$) пацієнта, в групі Б - 2 (3,9%; $p < 0,001$). Виражений додатковий терапевтичний ефект ендоскопічної ендобронхіальної фотодинамічної терапії відзначено щодо труднощів дихання, тобто набряку слизової оболонки.

Так, якщо в групі порівняння на 3-ю добу лікування виявлена лише тенденція до ослаблення даного симптому ($\phi = 1,7$; $p < 0,05$), то під впливом ендобронхіальної фотодинамічної терапії виявлено значуще ($\phi = 5,1$; $p < 0,001$) зниження частоти хворих з утрудненням дихання. Це проявилось так само тим,

що частка хворих з наявністю даного симптому в групі порівняння достовірно ($\phi = 2,6$; $p < 0,01$) перевищувала число таких хворих в основній групі.

На 5-ту добу лікування ступінь динаміки редукції цього клінічного симптому так само була вище в основній групі ($\phi = 6,7$; $p < 0,001$), ніж у групі порівняння ($\phi = 5,1$; $p < 0,001$). Така закономірність мала місце і на 10-й день лікування: $\phi = 7,9$; $p < 0,001$ для основної групи та $\phi = 6,5$; $p < 0,001$ для групи порівняння.

Отже, в основній групі (Б) такі показники, як синдром інтоксикації, порушення дихання, регресували значно швидше. Вже на третій день ці показники знижувалися, в той час як в групі (А) полегшення наставало до п'ятих діб лікування.

Для об'єктивізації дослідження нами проводилося ендоскопічне дослідження трахеобронхіального дерева. Цей метод стає невід'ємною частиною обстеження пацієнтів з торакальною патологією. Він дозволяє архівувати дані в процесі лікування, візуалізувати динаміку лікування. При необхідності хірургічне лікування так само проводиться із застосуванням ендоскопії. Нами було проведено 284 оптичні бронхоскопії у 104 хворих, які увійшли в основну та групу порівняння. Пацієнти оглядалися на 1 та 3 добу перебування в стаціонарі і при виписці. Результати дослідження представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Результати ендоскопічного обстеження хворих

Ознака	Кількість хворих, з обох груп (n)			
	Гострий ендобронхіт	%	Хронічний ендобронхіт	%
Слизова оболонка набрякла	18	17,7	60	57,7
гіперемована	30	28,8	45	43,2

атрофічно змінена	0	0	5	4,8
незмінена	0	0	6	5,7
Характер виділення				
- слизове	11	10,7	11	10,6
- гнійне	20	19,3	50	48,1
- відсутнє	5	4,8	9	18,6

Набряк і гіперемія слизової порожнини носа спостерігалися практично у всіх пацієнтів. У 80% хворих у бронхах визначалося патологічне відокремлюване слизового або гнійного характеру.

Інтегральний коефіцієнт запалення (ІКЗ) визначався при надходженні хворих у стаціонар і дозволив домогтися однорідності в групах за основним критерієм - ступеня запального процесу. З табл. 4.3 видно, що переважають хворі з ознаками прихованого запалення 42 (40,0%) та слабо вираженого запалення 36 (34,29%). Ці показники характеризують загальну реакцію організму на запальні зміни в бронхіальному дереві. При цьому у кожного пацієнта присутня певна клінічна картина захворювання, в більшості випадків супроводжується значним інтоксикаційним синдромом, що веде до зниження якості життя пацієнтів.

Таблиця 4.3

Показники інтегрального коефіцієнта запалення до лікування

Ступінь запального процесу	Значення інтегрального коефіцієнта запалення	Група Порівняння (А)		Основна Група (Б)		Всього n=104 (%)
		Гострий n=21(%)	Загострення хронічного n=32(%)	Гострий n=16(%)	Загострення хронічного n=35(%)	
Відсутня	0,01-0,69	1 (4,76)	1(2,94)	1 (6,67)	2(5,71)	5(4,76)

Ризик розвитку	0,7-1,19	3(14,29)	5(14,70)	2(13,33)	5(14,29)	15(14,29)
Приховане запалення	1,2-1,99	7 (33,33)	14 (41,18)	5 (33,33)	16 (45,71)	42 (40,00)
Слабко виражено	2,0-9,9	9(42,86)	11(32,36)	5(33,33)	11(31,43)	36(34,29)
Помірно виражено	10-24,9	1 (4,76)	2(5,88)	1 (6,67)	1(2,86)	5 (4,76)
Виражено	25-79,5	0 (0,00)	1(2,94)	1 (6,67)	0(0,00)	2 (1,90)
Вкрай виражено	80	0 (0,00)	0(0,00)	0 (0,00)	0(0,00)	0 (0,00)
Всього		21(100)	34(100)	15(100)	35(100)	105 (100)

Помірно виражене запалення виявлено у 5 хворих, у 4,76% випадків. Зміни в клінічному аналізі крові у цієї групи істотно перевищують норму. Так, сегментоядерні нейтрофіли становлять - 59%, лімфоцити - 16%, паличкоядерних нейтрофілів - 17%, ШОЕ - 55 мм / год. Клінічна картина в таких випадках яскраво виражена, переважають ознаки інтоксикації, температурна реакція.

У наших дослідженнях достовірної відмінності в групах серед підгруп до лікування не спостерігалось ($p > 0,05$), середнє значення інтегрального коефіцієнта запалення до лікування, у пацієнтів з гострим ендобронхітом (група А) склав $3,44 \pm 1,01$, в групі Б $3,47 \pm 0,66$.

Звертає на себе увагу, що при загостренні хронічних процесів коефіцієнт значно нижче, ніж при гострих і становить в групі А - $1,86 \pm 0,34$, в групі Б - $1,78 \pm 0,29$. Це можна пояснити адаптацією організму до запалення при хронічних процесах, а так само зниженням реактивності організму. Після проведеного лікування в обох групах спостерігалось зниження ІКЗ більш ніж в 4,5 рази. Він склав при гострих процесах $0,7 \pm 0,34$ (група А) та $0,62 \pm 0,37$ (група Б). При хронічних $1,0 \pm 0,24$ (група А) та $0,8 \pm 0,19$ (група Б).

ІКЗ після лікування залишається вище при хронічних процесах, ніж при гострих. Достовірної відмінності в групах з гострими ендобронхітами до 10 діб лікування ми не отримали ($p > 0,05$), але в групі Б інтегральний коефіцієнт запалення почав знижуватися раніше. Уже на третю добу у хворих даної групи, при гострому запаленні він склав $2,1 \pm 0,32$ ($p < 0,001$), тоді як в групі А, даний показник був досягнутий на п'яту добу.

Визначення ступеня динаміки щодо ІКЗ за допомогою t-критерію встановило, що у хворих з гострим ендобронхітом на 3-тю добу лікування в групі порівняння була незначна тенденція до зниження коефіцієнта ($t = 0,27$; $p > 0,05$), а в основній групі ця тенденція наближалася до порога достовірності ($t = 1,9$; $p > 0,05$). Ці відмінності в тенденціях призводять до того, що на 3-ю добу лікування ІКЗ в групі порівняння був достовірно вище на 46% ($p < 0,001$), ніж в основній групі. Ці дані свідчать про те, що ендобронхіальна фотодинамічна терапія має протизапальну дію на самих ранніх етапах терапії, в той час, як базисна терапія викликає відстрочений протизапальний ефект. До кінця лікування відмінності в ефекті в групах згладжуються, проте в основній групі ступінь нормалізації індексу запалення ($t = 4,3$; $p < 0,001$) була вищою, ніж в групі порівняння ($t = 3,8$; $p < 0,001$).

У хворих на хронічний гнійний ендобронхіт на 3-ю добу лікування в обох групах зафіксовано лише незначна тенденція до зниження ІКЗ. Однак в основній групі ($t = 0,7$; $p > 0,05$) вона була більш виражена, ніж в контрольній ($t = 0,4$; $p > 0,05$).

До кінця терапії в обох групах було отримано суттєвий терапевтичний ефект, який був без сумніву більш виражений ($t = 2,8$; $p < 0,01$) у хворих основної групи, ніж в групі порівняння ($t = 2,5$; $p < 0,05$).

У виникненні запалення велике значення належить потрапляння в бронхіальне дерево патогенних мікроорганізмів - бронхогенний шлях інфекції або проникненні патологічної флори сусідніх органів-вогнищ інфекції - гематогенний та лімфогенний шлях. Нами було виконано 154

бактеріологічних дослідження у хворих на гострий гнійний та загострений хронічний ендобронхіт. Видовий склад виділеної мікрофлори був досить різноманітним і представлений в табл.4.4.

Таблиця 4.4

Видовий склад мікрофлори, виділеної з бронхіального дерева у хворих на гострий гнійний хронічний ендобронхіт в стадії загострення

Збудник	Гострий ендобронхіт		Хронічний ендобронхіт		Всього
	Кількість штамів				
	Абс. число	%	Абс. число	%	N (%)
Staphylococcus epidermidis	47	45,3	30	29,5	77 (37,4)
Branchamella catarralis	1	0,9	2	1,96	3 (1,5)
Proteus mirabilis	0	0	1	0,98	1 (0,5)
Klebsiella pneumoniae	2	1,9	2	1,96	4 (1,9)
Streptococcus pneumoniae	9	8,7	6	5,9	15 (7,3)
Corynebacterium hofmani	0	0	1	0,98	1 (0,5)
Pseudomonas aeruginosa	3	2,9	1	0,98	4 (1,9)
Enterococcus faecalis	1	0,9	3	2,9	4 (1,9)
Staphylococcus aureus	15	14,4	19	18,6	34 (16,5)
Candida albicans	3	2,9	2	1,96	5 (2,4)
Escherichia coli	1	0,9	2	1,96	3 (1,5)
Haemophilus Influenzae	0	0	0	0	0
St.pyogenes	13	12,5	10	9,8	23 (11,2)
Асоціації мікроорганізмів	4	3,9	9	8,8	13 (6,3)
Відсутність росту	4	3,9	10	9,8	14 (6,8)
Спори	1	0,9	4	3,9	5 (2,4)
Всього	104	100	102	100	100

Аналіз мікробного пейзажу збудників дозволив встановити бактеріальну поліетіологічність. З табл. 4.4 видно, що при гострих ендобронхітах в монокультурі найбільш часто висівався епідермальний стафілокок (45,3%). Даний збудник є сапрофітом, але при певних обставинах стає причиною гнійної патології. При загостренні хронічних ендобронхітів він зустрічався в 29,5% випадках. Золотистий стафілокок так само мав високий відсоток висівання - відповідно 14,4% та 18,6% відповідно.

При хронічних процесах асоціації мікроорганізмів спостерігаються в три рази частіше, ніж при гострих. Найбільш були представлені комбінацією з двох, трьох і в одному випадку чотирьох мікроорганізмів. Для хронічних процесів так само характерна наявність споро утворюючої флори, яка має високу резистентність до антибактеріальної терапії і як наслідок - затяжний перебіг ендобронхіту. В обох групах високий відсоток висівання мав піогенний стрептокок - 12,5 та 9,8% відповідно.

Посів зростання не дав в 14% випадків. Це може свідчити про наявність анаеробних форм мікроорганізмів. *Streptococcus pneumoniae* так само став причиною запалення бронхіального дерева у 15 (7,3%) хворих. Даний мікроб так само відрізняється високою резистентністю до антибіотиків, і здатний викликати запалення бронхо-легеневої системи, ускладнюючи перебіг основного захворювання.

Candida albicans була виділена в 2,4% випадках. Вона спостерігалася у людей зі зниженим імунітетом, онкологічних хворих а так само внаслідок частого прийому антибактеріальних препаратів. Має також значення місцеве і загальне використання глюкокортикоїдів.

Надалі, нами була вивчена чутливість виділеної мікрофлори до 18 антибіотиків, що належать до основних груп (таб.4.5).

Таблиця 4.5

Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (%)

Антибіотики	Збудники						
	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus pneumoniae	Corynebacteri hofmani	Enterococcus faecalis	Staphylococcus aureus	St.pyogenes	Асоціації мікроорганізмів
Пеніцилін	0,1	25,38	0	13	0	0	0
Ампіцилін	10,2	41,02	0	24	14	0	0
Ампіокс	21	18	0	25	0	0	0
Цефалексин	1,2	41	13	51	85	13	0
Цефазолін	81	48	79	53	92	42	0
Еритроміцин	0,9	49	68	2	29	21	45
Рифампіцин	85	20	2	76	78	39	66,6
Макропен	25	69	24	19	82	39	25
Цефтриаксон	22,2	91,6	98	59	12,5	22	83
Роваміцин	33	44	50	37	34	44	36
Ципролет	98	69	69	77	92	35,9	89
Цифран	87,5	71	92	83	87	82	92
Норфлоксацин	55,6	51	51	89	72	70	71
Тетрациклін	28,57	19	39	32	77	17,9	42
Лінкоміцин	13	21	59	22	66,6	50	20
Хлорофіліпт	25	11	14	11	28,9	52	0
Ектерицид	16	9	10	12	18	13	0
Азітроміцин	50	98	72	53	19	87	51

Гентаміцин	83,3	26	39	42	51	29	74
Амоксиклав	20	40	7	32	49	31	23

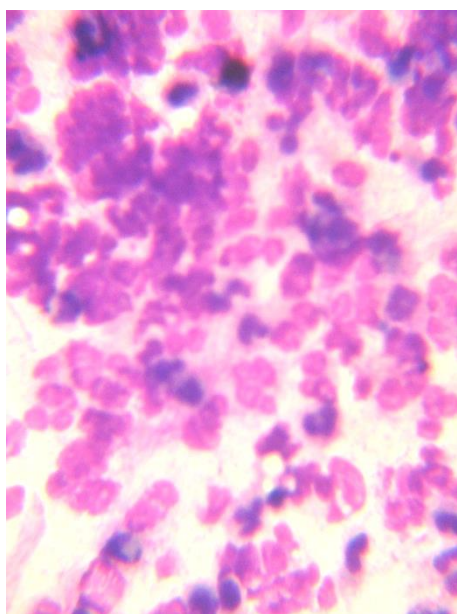
Спостерігається повна відсутність чутливості у золотистого стафілокока, дифтерійної палички, піогенного стрептокока та асоціацій збудників до пеніцилінової групи антибіотиків. Відзначається висока резистентність епідермального стафілокока до цієї групи антибіотиків, який за нашими даними, є одним з основних збудників ендобронхіту. Це необхідно враховувати при призначенні терапії. Препаратами вибору щодо епідермального стафілокока залишається цефазолін (чутливість 81%), антибіотик резерву - рифампіцин (85%), цифран (87,5%) та гентаміцин (83,3%). Цифран так само має широкий спектр активності до всіх представлених мікроорганізмів, особливо активний щодо асоційованої флори (92%), що дуже важливо при лікуванні хронічних процесів. Цефтриаксон так само має високу активність відносно мікробних асоціацій (83%), але практично не «працює» при наявності епідермального стафілокока.

При повторному мікробіологічному дослідженні, в перший тиждень після виписки, у хворих основної групи патогенна флора не висівалася взагалі. Через місяць після лікування в групі порівняння загальна бактеріальна зараженість виділень з носа склала 104-105 КУО / мл. Мікрофлора була представлена як сапрофітною, так і патогенною флорою, такою як епідермальний стафілокок, золотистий стафілокок. Їх рівень знизився до 29% (з 59%, до лікування) при гострих процесах та до 35% (53%) при хронічних. *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* були висіяні.

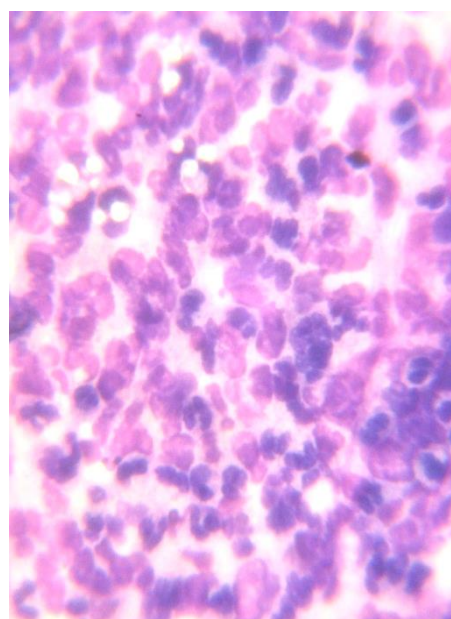
В основній групі середній рівень бактеріального обсіменіння склав 102-103 КУО / мл і був нижче, ніж у групі порівняння, асоціацій виявлено не було. Флора була представлена сапрофітами (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium hofmani* і ін.) Їх питома вага склала 72%.

Висівали так само мікробні асоціації, що складаються з двох мікроорганізмів в 3% випадків при хронічних ендобронхітах і, повністю були відсутні при гострих процесах. Видовий склад асоційованої флори так само змінився - були відсутні споро утворюючі мікроорганізми, анаероби. Значно розширився діапазон чутливості до антибіотиків.

Нами було проведено цитологічне дослідження мазків-відбитків з бронхіального дерева які бралися ендоскопічно в процесі лікування. Мазки забарвлювалися за Романовським-Гімзою азур - еозином (рис.4.1 - 4.3).

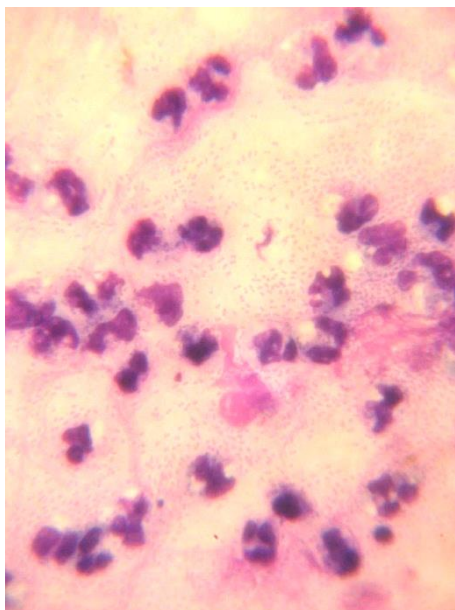


а)

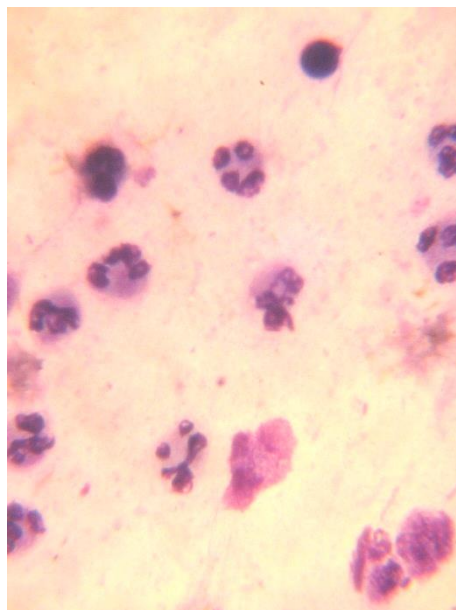


б)

Рисунок 4.1. Цитологічна картина запалення в 1 добу лікування.
Збільшення $\times 1000 \times 1,9$. а) група порівняння; б) основна група.



а)

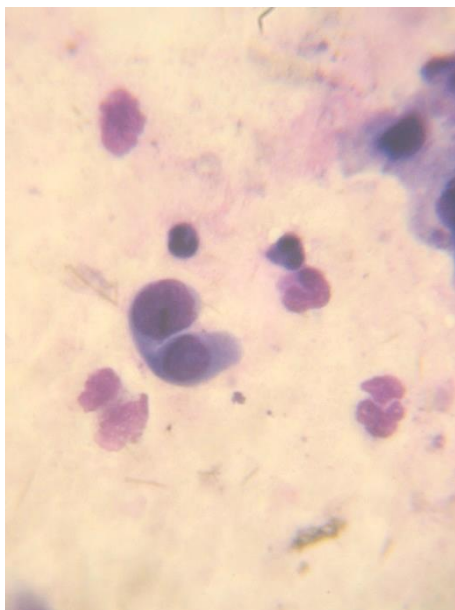


б)

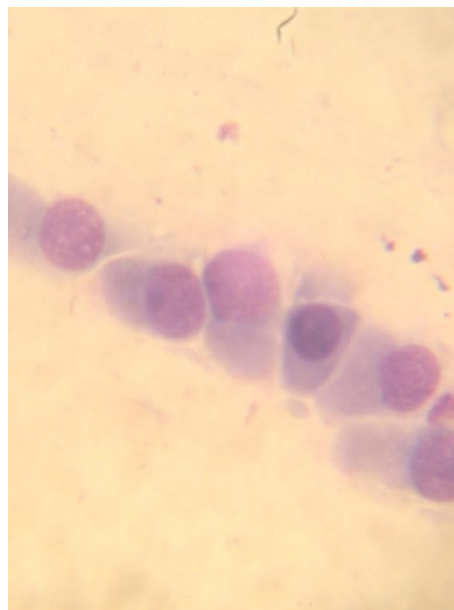
Рисунок . 4.2. Цитологічна картина запалення на 5 добу лікування. збільшення $\times 1000 \times 1,9$; а) група порівняння; б) основна група.

На момент надходження хворого в стаціонар в мазках-відбитках з бронхіального дерева в обох групах визначалася картина вираженого гнійного запалення. Нейтрофільні лейкоцити (частково зруйновані), до цілого поля зору (мал.4.1).

На третю добу лікування цитологічна картина мала незначні відмінності в групах. Так, в групі порівняння зберігалася переважно картина гнійного запалення, яка виражалася наявністю нейтрофільних лейкоцитів (негусто), до цілого поля зору. У той час як в основній групі на тлі гнійного запалення (нейтрофільні лейкоцити, частково зруйновані, до $\frac{1}{2}$ поля зору), починали з'являтися поодинокі клітини циліндричного епітелію (мал.4.2).



а)



б)

Рисунок 4.3. Цитологічна картина запалення на 10 добу лікування. збільшення $\times 1000 \times 1,9$; а) група порівняння; б) основна група.

На п'яту добу лікування в групі порівняння (рис. 4.2, а) в мазках-відбитках бронхіального дерева серед скупчення нейтрофільних лейкоцитів (до 30-40 екземплярів в поле зору) визначалася бактеріальна мікрофлора. У основній групі відзначалося збільшення клітин циліндричного епітелію, частиною проліферуючого. На тлі поодиноких лейкоцитів, до 10 примірників в полі зору. До моменту виписки хворих зі стаціонару відмінностей в цитологічній картині мазків-відбитків не було. В обох групах спостерігалася наявність поодиноких лейкоцитів в препаратах на тлі скупчень клітин проліферуючого циліндричного епітелію.

Нами був підрахований клітинний склад мазків-відбитків зі слизової бронхіального дерева, який так само відображав динаміку запального процесу.

Порівняння проводили з контрольною групою здорових людей. Так, на початку лікувального процесу, в мазках переважали сегментоядерні нейтрофіли, та становили $87,9 \pm 2,0\%$ в групі порівняння та $89,5 \pm 1,4\%$ в основній групі. При цьому циліндричний епітелій становив в середньому 9%.

При порівнянні з контролем на початку лікування наші дані мали

достовірну відмінність - $p < 0,001$, між собою групи в підгрупах відмінностей не мали $p < 0,05$. Зіставляючи дані після лікування видно, що в основній групі є більш швидка тенденція до нормалізації кількості циліндричного епітелію $90 \pm 0,9\%$, тоді як в групі порівняння він склав $83,17 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$). Це свідчить про більш високу репаративну здатність епітелію в групі хворих, пролікованих із застосуванням запропонованого нами методу. Є тенденція до різниці вмісту нейтрофілів в мазках-відбитках з бронхіального дерева пацієнтів двох порівнюваних груп: в групі порівняння після лікування сегментоядерні нейтрофіли склали $14,7 \pm 1,3\%$, в основній групі - $4,1 \pm 3,8\%$. Статистично достовірної відмінності даних цитограм у хворих після лікування і здорових осіб не виявлено ($p > 0,1$).

Дослідження білкових фракцій крові проводилося двічі - на початку лікування та на 10-14 добу. На початку лікування у групи хворих на гострий гнійний ендобронхіт була виявлена протеїнограма, характерна для гострого запального процесу. А саме: підвищення $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - глобулінів до $6,2\%$ та $14,5\%$ відповідно, на тлі нормальних показників β - і γ - глобулінів, Що збігається з даними літератури.

У підгрупах з хронічним запаленням в стадії загострення була виявлена протеїнограма, характерна для хронічного запального процесу - незначне підвищення $\alpha 2$ глобулінів у деяких пацієнтів ($13,8 \pm 0,6\%$ в групі порівняння; $14,4 \pm 0,5\%$ в основній групі) і високий рівень γ глобулінів у всіх пацієнтів даних груп ($24,5 \pm 0,4\%$ в групі А та $24,5 \pm 0,6\%$ в групі Б), що так само збігається з даними літератури. Також встановлена однорідність та схожість груп дослідження з контрольними за ступенем запального процесу, на що вказувало відсутність достовірних відмінностей між цими групами ($p < 0,05$).

Зміни загального білка протягом лікування відповідали нормальним коливанням, за їх межі не виходили та склало $78 \pm 1,62$ г / л. Для зручності аналізу нами взяті за норму максимальні значення досліджуваних параметрів. Через тиждень після клінічного одужання показники протеїнограми в обох групах мали достовірні відмінності. У підгрупі А_{гостр.}, у 32% пацієнтів з

гострим ендобронхітом після лікування залишалися дещо вищі за норму α_2 глобуліни ($12,1 \pm 0,6\%$) на тлі збільшення γ -глобулінової фракції ($20,1 \pm 0,8\%$), тоді як в підгрупі $B_{\text{гостр.}}$, ці показники наближалися до норми у 89% хворих ($p < 0,05$). Даний факт вказує на можливість переходу гострого процесу в хронічну форму у пацієнтів підгрупи $A_{\text{гостр.}}$. В обох групах у пацієнтів з гострими ендобронхітами зберігалися вище норми показники β -глобулінової фракції і, склали $14,5 \pm 0,5\%$ (підгрупа $A_{\text{гостр.}}$) та $14,3 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$ (підгрупа $B_{\text{гостр.}}$).

Отримані результати свідчать про необхідність більш тривалої реабілітації пацієнтів після хірургічного лікування основного захворювання і можуть бути одним із критеріїв одужання поряд з даними клінічного обстеження.

На особливу увагу, на наш погляд, заслуговує γ -глобулінова фракція. При гострих процесах стійке збільшення даної фракції через місяць після лікування ми спостерігали у 4 (19%) хворих в підгрупі $A_{\text{гостр.}}$ та 1 (6,6%) хворого в підгрупі $B_{\text{гостр.}}$. Показники γ -глобулінової фракції у цих пацієнтів знаходилися на верхній межі норми. Клінічний перебіг ендобронхіту у цієї групи хворих був важчим. Більш тривале підвищення γ -глобулінової фракції може свідчити про тяжкість запального процесу, можливості переходу в хронічний та вимагає диспансерного спостереження хворих в післяопераційному періоді також.

У пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту зберігалися вище норми показники β глобулінової фракції і склали в підгрупі $A_{\text{хр.}}$ $16,2 \pm 0,6\%$ та $17,2 \pm 0,5\%$ ($p > 0,05$) в підгрупі $B_{\text{хр.}}$.

Відновлення γ фракції йшло швидше у пацієнтів підгрупи $B_{\text{хр.}}$ та вже до 10 дня у 70% хворих даної групи показник знизився до нормальних величин і склав $19,9 \pm 0,6\%$. У підгрупі $A_{\text{хр.}}$ у хворих із загостренням хронічного бронхіту до даного часу γ фракції прийшли в норму лише у 59% хворих ($p < 0,05$), у решти була тенденція до нормалізації. У цій групі показники γ глобулінової

фракції на 10-14 добу склали $21,3 \pm 0,4\%$, це свідчить про наявність залишкових явищ запалення. Через місяць після виписки у всіх хворих показники γ фракцій були в межах норми.

Результати розцінювалися як гарні (відсутність скарг, і об'єктивних ознак бронхіту, відновлення показників дихання і мукоциліарного кліренсу, нормалізація цитологічної картини, показників білкових фракцій крові, інтегрального індексу запалення та відсутність рецидивів захворювання за досліджуваній період); поліпшення - ремісія при збереженні деяких симптомів – періодичні порушення дихання, наявність мізерних слизових виділень при кашлі, при нормальних лабораторних показниках); без змін (відсутність позитивної динаміки місцевих симптомів, або короткочасна ремісія з подальшим погіршенням стану та рецидивом процесу).

Вивчення результатів лікування до десятого дня лікування показало, що гарні результати в групі порівняння (А) були у хворих з гострим ендобронхітом в 61,9% випадках, з загостренням хронічного ендобронхіту у 70,5%. Поліпшення стану хворих в даній групі спостерігалось у 38,1% випадках процесу та в 29,4% випадках хронічного.

В основній групі (Б) одужання спостерігалось у 93,3% ($p < 0,05$) з гострим ендобронхітом та у 85,7%) з хронічним. Поліпшення в групі Б спостерігалось в 6,6% та у 14,2% ($p < 0,05$) випадках відповідно.

В основній групі гарні результати спостерігалось у 88% хворих, що на 20,8% більше, ніж у групі порівняння (67,2%, $p < 0,01$).

Таким чином, в основній групі результати лікування були достовірно кращими ($p < 0,01$) ніж у групі порівняння, причому ця закономірність простежувалася і в підгрупах. В цілому, відсоток одужання в групі Б на 21% вище, ніж в групі А.

Комплексна оцінка терапевтичного ефекту досліджуваних режимів лікування за допомогою середньо арифметичних значень t -критеріїв, які характеризують ступінь динаміки всіх досліджуваних показників встановила, що при гострому гнійному ендобронхіті додатковий терапевтичний ефект

склав 27,6%, а при загостренні хронічного гнійного ендобронхіту 21,4%. Отримані дані добре узгоджуються з додатковим терапевтичним ефектом ендобронхіальної фотодинамічної санаційної терапії, певним на основі врахування частоти осіб з одужанням (21%).

Резюме до розділу

Таким чином, проведене випробування дозволило статистично довести, що застосування ендоскопічної ендобронхіальної фотодинамічної терапії в комплексі з базисним лікуванням дозволяє підвищити терапевтичний ефект на 21-28% в залежності від характеру перебігу ендобронхіту, що дає підставу рекомендувати його для клінічного застосування.

Слід так само відзначити, що при використанні запропонованої нами методики - фотодинамічної санації запальних захворювань бронхіального дерева, будь-яких побічних дій або інших небажаних ефектів не спостерігалось.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Оцінка ефективності ендоскопічної бронхіальної санації у хворих, оперованих з приводу новоутворень легень. Медицина неотложных состояний. 2017; 2(81): 117-123.
2. Деклараційний патент на корисну модель № 121399 від 11.12.2017, Спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03488; заявл. 10.04.2017.

РОЗДІЛ 5

ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ВИКОНАННІ ПУЛЬМОНЕКТОМІЙ ТА РЕЗЕКЦІЙ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

5.1. Передопераційна підготовка та її особливості у хворих основної групи

Основною метою передопераційної підготовки була профілактика можливих ускладнень в інтра- і післяопераційному періоді. Окрім загальних методів підготовки, що узгоджувалися з анестезіологом, значну увагу приділяли підвищенню неспецифічної резистентності організму шляхом екстракорпорального ультрафіолетового опромінення крові та озонотерапія.

Проводили корекцію серцевої недостатності: серцеві глікозиди, еуфілін, кордіамін.

Респіраторну підтримку корегували дозованою контрольованою оксигенотерапією.

З метою очищення бронхіального дерева деконтамінації та санації бронхів, які могли бути резектованими під час оперативного втручання призначали засоби, які сприяють розрідженню мокротиння (3% розчин калію йодиду по 1 столовій ложці кілька разів на день, мукалтин, ацетил цистеїн, амбробене і ін.). Особливого значення надавали інгаляційній аерозольтерапії.

Санаційна фібробронхоскопія з подальшим спрямованим ендобронхіальним введенням муколітиків, антибактеріальних препаратів, протеолітичних ферментів (трипсин, хімопсин, рибонуклеаза), імуномодуляторів та ін. Маніпуляція здійснювалася щодня, а після поліпшення стану - 1 раз в 3-4 дні. Мікротрахеостомія (введення тонкого катетера через прокол шийного відділу трахеї) дозволяла здійснювати стимуляцію кашлю шляхом крапельного введення подразнюючих розчинів, а

також муколітичних препаратів, протеолітичних ферментів, антибактеріальних засобів.

Трахеостомію застосовували при явищах дихальної недостатності III ступеню та необхідності продовженої штучної вентиляції легенів.

З огляду на завдання, поставлені на виконання дисертаційної роботи нами застосовувалися заходи, спрямовані на придушення збудників інфекційного процесу (супутнього ендобронхіту). Препаратами вибору вважали: 1) амоксицилін / клавуланат; 2) ампіцилін / сульбактам + метронідазол; 3) цефтазидим + аміноглікозиди; 4) цефоперазон / сульбактам.

Альтернативними препаратами та комбінаціями вважали: 1) лінкосаміди + аміноглікозиди; 2) фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) + метронідазол; 3) карбапенеми (ертапенем, іміпенем, меропенем); 4) тикарцилін / клавуланат; 5) пиперацилін / тазобактам. Тривалість терапії визначалася індивідуально, залежно від її ефективності і іноді досягала 3-4 тижнів.

Оскільки максимальні зусилля направлялися на санацію трахеобронхіального дерева, що за даними літератури є провідним заходом попередження ускладнень з боку бронхіальної куки, ми їх класифікували як заходи місцевої дії. У хворих групи порівняння вони були стандартними, а саме різні типи трахео-бронхіального лаважу з додаванням інгаляцій, включаючи мікрохірургічні втручання про які мова йшла вище.

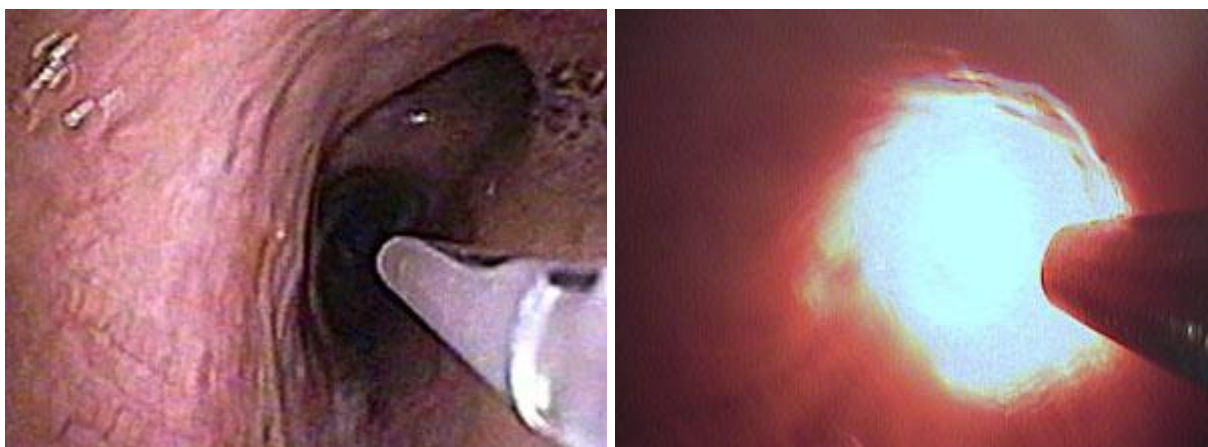
У хворих основної групи була застосована методика, розроблена нами і втілена у клінічну практику. Розроблена та застосована у хворих основної групи вдосконалена схема передопераційної підготовки за наявності показань до ппульмонектомії та резекції легень передбачає комплекс заходів, спрямованих на боротьбу з інфекцією (фотодинамічна ендобронхіальна бронхосанація), усунення обструктивного і астматичного синдромів у легенях.

Розроблена схема підготовки трахеобронхіального дерева передбачала:

- застосування широкого спектра стартових антибіотиків у передопераційний період, з метою попередження активації персистуючої інфекції;
- проведення процедур ендоскопічної фотодинамічної терапії (бронхосанації);
- застосування дренажного положення, фібробронхоскопії з відмиванням бронхів, мікротрахеостомії.

Усі інші заходи стосувалися загальної підготовки хворих, які практично не відрізнялися від таких у групі порівняння: корекція порушень серцевого ритму та призначення антиаритмічних препаратів, зняття астматичного компонента і корекція легеневої гіпертензії, використання бронхолітичної терапії, нормалізація захисної та протеолітичної функції легень, підвищення резистентності організму і дезінтоксикацію.

Фотодинамічну бронхосанаційну проводили у першій половині дня. Алгоритм фотодинамічної санації був таким: евакуація патологічного вмісту з ТБД, після чого, хворому, що знаходиться у положенні на боці через катетер вводиться 10 – 15 мл. розчину 0,04% метиленового синього, з експозицією - 12 хвилин. Далі у ТБД вводяться кварцові світловоди опромінюються розфокусованим лазерним променем, довжиною хвилі 632,8нм із потужністю на кінці світловоду - 12мВт, при дозі - 7,2Дж. Термін опромінення 6 хв. Процедура проводиться 4-6 разів щоденно.



а)

б)

Рисунок 5.1. Ендоскопічна ендобронхіальна фотодинамічна бронхосанація хворого Г. 59 років, а) введення кварцових світловодів в ТБД, б) опромінення когерентним монохроматичним розфокусованим лазерним випромінюванням.

Дослідження показали, що хворі, у яких у передопераційний період були виявлені ознаки вираженої бронхообструкції на боці передбачуваної операції, або з незначним порушенням функціонального стану, легше переносили даний обсяг оперативного втручання.

Бронхообструкція у пацієнтів викликана як результат обтурації бронха пухлиною, так і звуженням його із зовні, пухлинним конгломератом, або збільшеними лімфовузлами. Поступове «вимикання» ураженої легені з вентиляції сприяло адаптації респіраторної системи.

5.2 Хірургічна тактика у пацієнтів групи порівняння

Група порівняння була сформована з 53 осіб. Всім їм була виконана ПЕ чи РЛ. Як спосіб профілактики НКБ при цьому була застосована обробка кукси бронхів з використанням апаратного скріпкового шва з додатковим укріпленням останнього прошиванням вузловими чи восьми подібними швами.

Високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень після резекційних операцій на легенях, як (ПЕ, РЛ) і вимагав виконання всебічної оцінки функціональних можливостей організму.

З огляду на широкий спектр патологічних процесів, які були включені

до даної групи, всі хворі цієї групи були поділені на підгрупи з огляду на нозологічну приналежність процесу у легенях.

У підгрупі «злоякісні пухлини легень» увійшло 27 хворих, «гнійні захворювання легень» 16, доброякісні захворювання - 10 осіб.

Злоякісні захворювання легень були представлені первинними легеневидами карциномами. Ця підгрупа була найбільш численною і в неї переважно увійшли хворі із раком легень - 50,9%.

Досліджені з гнійними захворюваннями легень були представлені хворими на гострий (n - 3) та хронічний абсцес (n - 8) з формуванням фіброзу та цирозу легеневої тканини (n-2), гангrenoю легень (n - 2), емпієми плеври (n - 1). У разі поєднання кількох діагнозів, основним вважали той, з приводу якого виконувалася ПЕ.

Підгрупа з доброякісними захворюваннями була представлена гіпоплазією легень (n - 3), бульозною емфіземою легень (n - 4), легеневою секвестрацією (n - 3). Оперативне лікування у таких хворих виконувалося переважно у молодому ($23,5 \pm 19,9$ роки).

Безсимптомний перебіг захворювання у групі порівняння зареєстровано у 10,6% осіб.

Обов'язковим дослідженням була оцінка функціональної здатності легень. У поєднанні з показниками серцево-судинної діяльності вони були ключовими у вирішенні питання про можливість оперативного втручання. Порушення ФЗД характеризувалися змішаними обструктивно-рестриктивними порушеннями. Обструктивні зміни характеризувалися значним зниженням об'ємних швидкостей на видиху (до 45,9-38,4% належного). Рестриктивні порушення визначалися зниженням ЖЄЛ та ФЖЄЛ до 69,3% та 70,0% належного. Більшість пацієнтів (85,4%) мали позитивний результат проби Штанге.

При оцінці функції серцево-судинної системи особлива увага приділялася показниками ЕХОКС. У 23,6% пацієнтів фракція викиду не досягала значень норми. Поєднання ехокардіографічних та

електрокардіографічних ознак легеневої гіпертензії мало місце у 32,3% хворих.

Оперативне лікування проводилося під загальною анестезією. Оперативний доступ вибирався залежно від локалізації легневих змін. Перевагу віддавали передньо-боковому доступу у IV-V міжребер'ї (86,4%).

При раку легень першими з елементів кореня оброблялися легеневі вени, за ними легенева артерія (91,3%). У інших випадках послідовність обробки елементів кореня вибиралася згідно інтраопераційної ситуації.

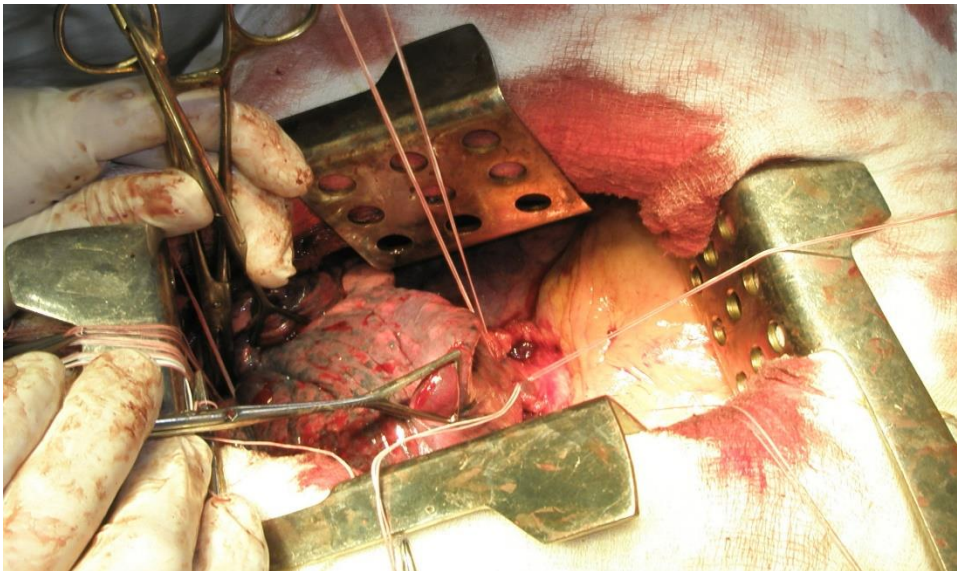


Рисунок 5.2. Хворий Г., 57 років. Лівобічна торакотомія. Обробка судин кореня лівої легені.



Рисунок 5.3. Хворий Н., 62 роки. Прикривання кукси бронху медиастинальною плеврою.

ГБ після виділення з навколишніх тканин заводили між браншами зшивача та на відстані 0,5 - 1 см від біфуркації трахеї виконували поступове зближення бранш до належної позначки. Після апаратного прошивання ГБ перетинали скальпелем, апарат знімали, куксу бронха обробляли розчином антисептика. Після видалення легені куксу бронха додатково прошивали вузловими або восьми подібними швами зі штучного волокна на атравматичній голці. Доповнення до цього методу у пацієнтів застосовували укриття зони кукси ГБ тканинами середостіння (рис. 5.3).

Після видалення легені та виконання техніки зашивання кукси ГБ герметичність її перевірялася створенням надлишкового позитивного тиску повітря у трахеобронхіальному дереві до 40-45 см водяного стовпа.

Екстубація оперованих проводилася у термін від декількох годин після закінчення операції до кількох діб. Неускладнені випадки закінчувалися екстубацією на операційному столі з метою запобігання баротравми бронхо-легеневого апарату. Приводом для продовженої інтубації були ускладнені операції. Середній термін післяопераційного лікування в умовах відділення реанімації склав $53,05 \pm 8,78$ годин.

5.3 Хірургічна тактика у пацієнтів основної групи

У цю групу увійшов - 51 (49,1%) хворий, що було тотожно групі порівняння ($P>0,05$).

У даній групі хворих застосовувалася ендоскопічна фотодинамічна бронхосанація в передопераційному періоді та профілактика неспроможності кукса бронха за рахунок застосування фібрин-колагенової субстанції (ФКС).

Використання того чи іншого методу профілактики запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха було обумовлено прийняттям в процесі дослідження висновків про стан пацієнта, які враховували характер змін в легеневій тканині, наявність супутньої патології, вік, функціональним станом респіраторної і серцево - судинної систем, а також порушення в системі гомеостазу.

Для вивчення несприятливих факторів сприяючих виникненню запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха, розробки системи прогнозування ризиків та оцінки ефективності розроблення методики профілактики та лікування даного виду ускладнень проводили порівняльний аналіз результатів лікування в досліджуваних групах.

Група ФКП була складена згідно з принципами формування групи порівняння. Пацієнтів з туберкульозним процесом в цій групі не зустрілося. Переважно групу склали підгрупа «злоякісні пухлини легень», куди увійшли 24 (47,05%) пацієнтів, «гнійні захворювання легенів» - 19 (37,2%) пацієнтів. Всього 8 (15,7%) випадків склали підгрупу «доброякісні захворювання».

Таким чином, у нашому дослідженні були порівняні наслідки лікування двох груп хворих, у яких застосовані різні методи передопераційної підготовки та методики формування кукси бронхів.

Обструктивні зміни у досліджених цієї групи характеризувалися зниженням об'ємних швидкостей на видиху до 52,1-44,2% належного, в більшій мірі на рівні дрібних бронхів, як і у хворих групи порівняння.

Рестриктивні порушення були представлені зниженням ЖЄЛ та ФЖЄЛ до 64,8% та 72,1% належного. Порушення функції серцевої діяльності

нагадували такі у групи порівняння.

Проба Штанге була позитивна у більшості хворих основної групи.

У 26,3% пацієнтів фракція серцевого викиду не досягала значень норми (>50%). Легенева гіпертензії була відзначена у 38,2% хворих.

У 27,9% пацієнтів на контралатеральному боці відхилень від норми не виявлено. У 49,4% зміни носили неспецифічний характер (ознаки хронічного бронхіту, плеврит, фіброзні зміни), а у 25,4% - специфічні зміни, пов'язані з основною патологією. Синдром «культі» ГБ на боці операції спостерігався в 7,6% випадків.

Середній вік пацієнтів склав $56,8 \pm 10,0$ років. Він коливався в межах від 26 до 81 років. Більшість хворих (68%) перебували у віці від 47 до 67 років.

Гнійний ендобронхіт мав місце у 79% пацієнтів, катаральний – 12,8%.

Як і в групі порівняння, найчисленнішою нозологічною підгрупою в групі ФКП стали «злоякісні пухлини легень» за рахунок пацієнтів з раком легені.

У цій групі хворих на етапі формування кукси головного бронха при пневмонекомії (ПЕ), ми використовували ФКП. Попередньо бронх прошивали апаратом УКБ, накладали вузлові шви атравматичною ниткою на куксу ГБ. Куксу бронху укріплювали пластиною ФКП $2,5 \times 3$ см, зволоженою фізіологічним розчином.

В основі ФКП є колагенова пластина, яка складається з висококонцентрованого фібриногену, тромбіну та апротиніну. Рибофлавін формує клейку поверхню.

При контакті ФКП з поверхнею, що кровоточить або іншими рідинами, фактори згортання крові, що містяться у пластині, вивільняються і викликають зв'язок колагенової пластинки з поверхнею рани, що закінчується формуванням останньої фази згортання крові [36]. Тромбін перетворює фібриноген у мономер фібрину при відділенні пептидів А та Б. Мономер фібрину відразу ж полімеризується в нитки фібрину, вільно з'єднану водневими зв'язками. При цьому утворюється липкий та еластичний згусток.

Апротинін інгібує фібриноліз і стабілізує згусток фібрину до того моменту, поки сполучна тканина не замінить його. Полімеризація викликає тісне поєднання поверхні рани з колагеновою пластиною. Під час цього процесу (3-5 хв) ФКП повинна бути притиснута до поверхні рани.



Рисунок 5.4. Хвора К., 59 років. До кукси лівого головного бронха прифіксована ФКП.

Для реалізації завдань профілактики НКГБ був використаний ряд властивостей, якими володіє ФКП, в тому числі те, що вона є простою у використанні і готовою до негайного застосування. ФКП накладалася на поверхню рани боком з клейким шаром і притискається протягом 3-5 хвилин. Це натиснення добре фіксувало фібриновий клей до моменту необхідного ступеня склеювання з раневою поверхнею навіть при ранах що сильно кровоточать.

Матеріал, з якого виготовлена ФКП, легко піддається розтягуванню і стисненню, гемостатичні власивості пластини сприяють зупинці кровотеч у зоні аплікації пластини.



Рисунок 5.5. Хворий Б., Культя головного бронху притиснута ФКП.

Ряд атравматичних швів разом з низкою апаратних швів опинявся повністю прикритий поверхнею пластини. Цей етап герметизував мікро дефекти проникаючого шва стінки бронха що поліпшувало аеростаз. Застосування при формуванні цього абсорбуючого ранового покриття супроводжувалося дотриманням правил його використання: при сухих ранах або ранах з сухими ділянками рекомендувалося перед застосуванням зволожити ФКП фізіологічним розчином, тим самим досягається краща здатність приймати будь-яку форму і добре з'єднання. ФКП при покритті кукси бронха має заходити за краї рани мінімум на 1 см, після притискання ФКП палець обережно забирається, а пластинку зафіксується з одного боку пінцетом. У випадках коли ФКП не утримується на місці після притискання, її необхідно видалити та замінити іншою, як правило, під час встановлення з'єднання відбувалося нормально. ФКП слід використовувати відразу ж після того, як розірвано алюмінієво-фольговий пакет. Порушення цієї умови веде до проникнення вологи до пластини і перетворення фібриногену в фібрин. Для обґрунтування та підтвердження позитивного впливу застосовуваного методу на механізми загоєння в культі ГБ було проведено гістоморфологічне

дослідження кукси ГБ, вкритої ФКП результати якого висвітлені в наступному розділі.

Резюме до розділу

Таким чином, в процесі реалізації завдань профілактики НКГБ був використаний ряд властивостей, якими володіє ФКП, в тому числі те, що вона є простою у використанні і готовою до негайного застосування. ФКП накладалася на поверхню рани боком з клейким шаром і притискається протягом 3-5 хвилин. Це притиснення добре фіксувало пластину до моменту необхідного ступеня склеювання з раневою поверхнею навіть при ранах, що сильно кровоточать. Матеріал, з якого виготовлена ФКП, може піддаватися розтягуванню і стисненню, а також вигідним стало відсутність післяопераційних кровотеч і гематом у зоні аплікації пластини. Все перелічене надійно попереджає інтра- і післяопераційні ускладнення за типом розвитку ендобронхіту, НКГБ, пневмонії, плевриту, емпієми.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Профілактика неспроможності кукси бронха після пневмонектомії. Медицина сьогодні і завтра. 2016; 4(73):55-60.
2. Бойко В.В., Кріцак В.В. Краснояружський А.Г. Грома В.Г., Мінухін Д.В., Євтушенко Д.О. Шляхи підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з новоутвореннями легень. Клінічна хірургія. 2018; 12(85): 5-8.

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДИК ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРОМОЖНОСТІ КУКСИ БРОНХА

6.1. Гістологічні зміни зони пластики кукси бронху у пацієнтів досліджуваних груп

Гістологічному дослідженню піддавалися бронхи хворих, які померли в різні терміни після операції (n-15). Рамки клінічного дослідження не дозволили оцінити динаміку морфологічних змін у одного оперованого. Однак у хворих, які померли в різні терміни після операції, спостерігалися в цілому односпрямовані зміни в зоні кукси бронха, що дозволило простежити основні етапи тканинних змін в зоні ФКП та порівняти їх з характером регенерації у дистальній частині бронха оперованих групи порівняння.

В результаті проведених морфологічних досліджень, було виявлено, що в 1-у добу після операції у хворих основної групи мав місце ефект «прилипання» ФКП до стінок зашитої кукси бронха, забезпечене розм'якшенням волокон кров'ю та тканинною рідиною у зоні операції.

Гістологічні зміни характеризувалися типовими змінами ранніх термінів у вигляді різких розладів кровообігу, поширеного венозного повнокрів'я, набряку зони операції, множинних крововиливів різної величини.

У судинах мікроциркуляторного русла спостерігалися ознаки порушення гемодинаміки у вигляді стазу та складж еритроцитів. У судинах венозного типу виявлялися червоні обтуруючі тромби.

При використанні забарвлення на колаген видно, що прилеглі волокна сполучної тканини мали переривчастий характер внаслідок дистрофічних змін у вигляді мукоїдного набухання (мал. 6.1). У хворих групи порівняння у ці терміни спостерігалися подібні морфологічні зміни.

Надалі гемодинамічні прояви змінювалися - зменшувався набряк у зоні операції, зменшувалися крововиливи, тромби піддавалися ретракції з

подальшою організацією.

Починаючи з першої доби, протягом першого тижня зміни характеризувалися розвитком ексудативного запалення з серозним та серозно-геморагічним ексудатом, яке у частини хворих супроводжувалося фібриновим випотом (рис. 6.2).

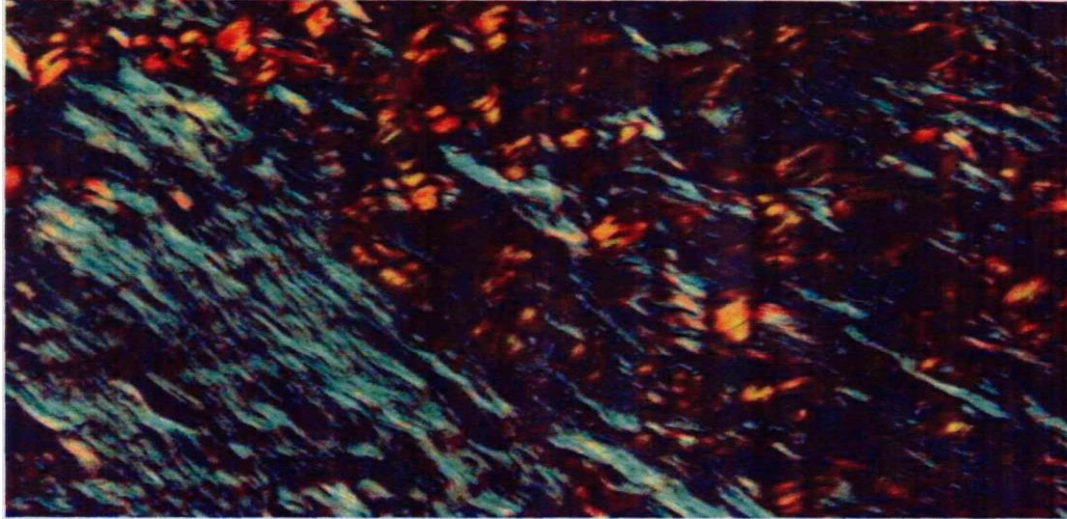


Рисунок 6.1. Фрагмент ФКП та оточуючі колагенові волокна з переривчастим контуром (ок.15х, об.20х)

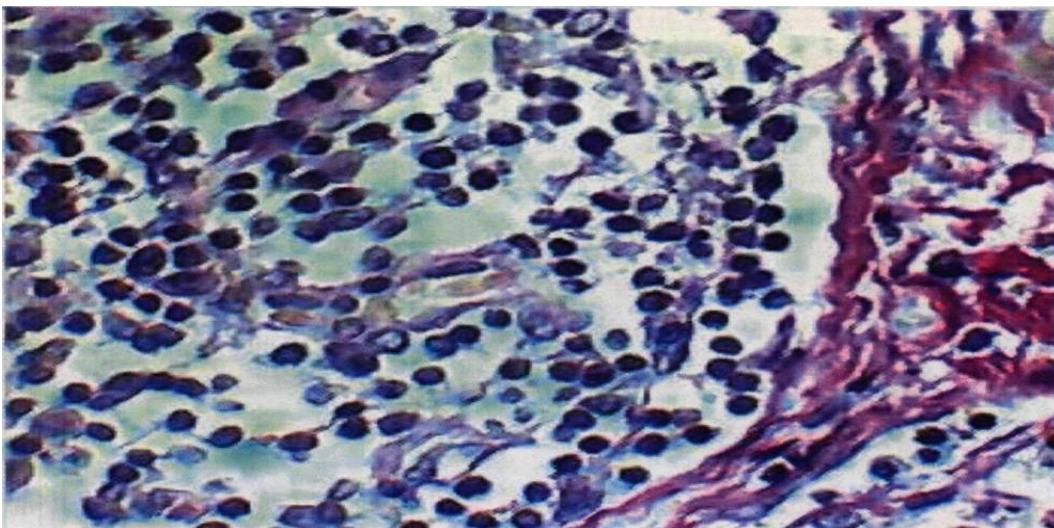


Рисунок 6.2. Стінка кукси бронха, вкритої ФКП, на 1-у добу після операції. Нейтрофільний інфільтрат в зоні операції (гематоксилін-еозин; ок.15х, об.20х)

У ранні терміни після операції у зоні кукси визначався дифузний запальний інфільтрат, представлений переважно нейтрофільними лейкоцитами з домішкою невеликої кількості лімфоїдних елементів, відсоток яких збільшувався у міру збільшення термінів після оперативного втручання (мал. 6.3).

До кінця першого тижня число нейтрофільних лейкоцитів у інфільтраті зменшувалося на тлі збільшення відсотка лімфоїдних елементів та плазматичних клітин. Забарвлення та подальша мікроскопія із застосуванням флуоресцентної насадки, проведена на 5-й день після операції, виявила, що навколо волокон ФКП мала місце темна зона, яка свідчить за відсутність колагенових волокон. Сполучна тканина, що ідентифікувалася у вигляді яскраво жовтих смуг, була представлена елементами стінки бронха та оточуючих його ділянок (рис. 6.4).

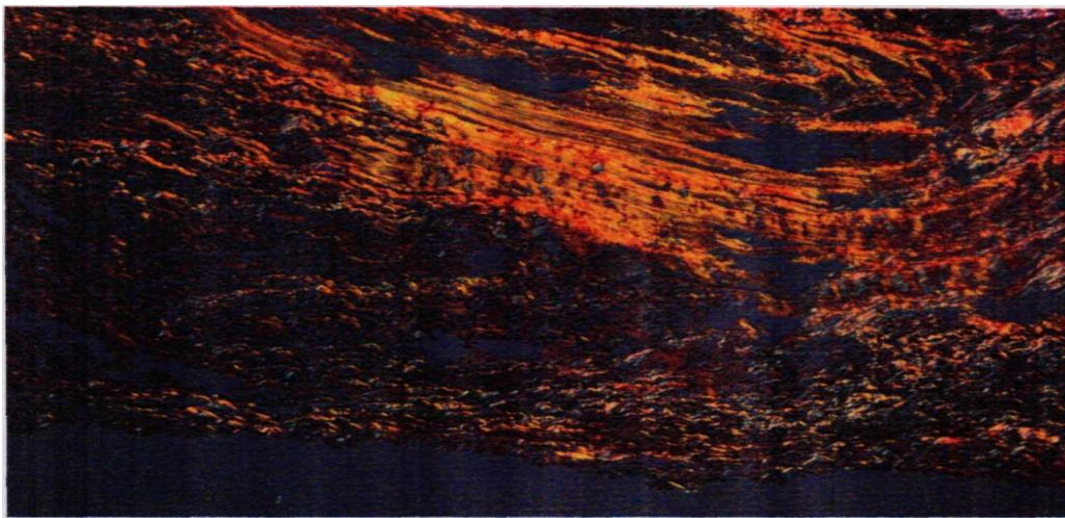


Рисунок 6.3. Фрагмент ФКП та оточуючих колагенових волокон стінки бронха з безперервним контуром (ок. 15х, об. 20х).

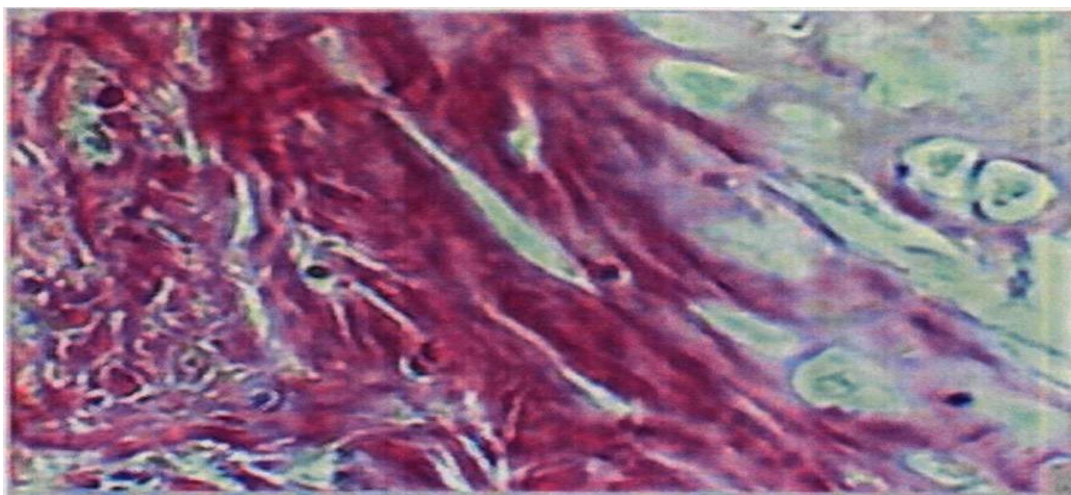


Рисунок 6.4. Початок розростання сполучної тканини в ділянці хряща бронха (ок. 15х, об. 40х).

У групі порівняння морфологічні ознаки не відрізнялися від основної групи де була застосована ФКП. Більш виражені запальні зміни були встановлені у зоні операції. Так, у 3 (50%) пацієнтів із 6 груп порівняння, ексудат носив гнійний характер зі схильністю до формування гострих мікро абсцесів, чого не спостерігалось поміж оперованих у основній групі.

У кінці першого тижня, у хворих основної групи, у зоні операції спостерігалось зниження запальних змін, формування грануляційної тканини з наступним її дозріванням і формуванням зрілої сполучної тканини.

Зростання колагенових волокон починалося з ділянки надхрястя і мало напрямок у ділянку волокон ФКП, оточуючи та проростаючи їх. При цьому формувалася фіброзна капсула навколо ФКП з зрілих сполучнотканинних волокон. Отримані дані були підтверджені спеціальним забарвленням, яке виявило наявність яскраво жовтих смуг колагенових волокон з безперервним контуром навколо ФКП (рис. 6.5).

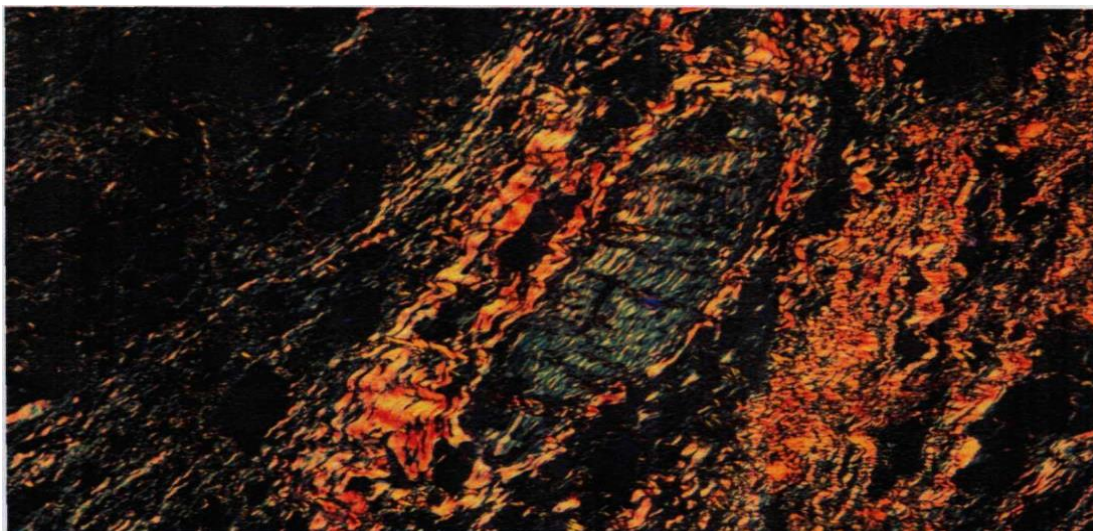


Рисунок 6.5. Стінка кукси бронха через 10 діб після операції. Волокна ФКП оточені волокнами новоствореної сполучної тканини (ок. 15х, об. 20)

До кінця другого тижня після операції у ділянці кукси бронха макроскопічно було важко відрізнити ФКП від навколишніх тканин. Мікроскопічно мало місце проростання зрілої сполучної тканини крізь волокна ФКП. У той же термін у пацієнтів групи порівняння зона операції містила фокуси грануляційної тканини з розвитком молодшої сполучної тканини без формування волокнистих структур безперервного характеру (рис. 6.6).

Важливим етапом структурних перетворень у зоні кукси бронха мала місце поява активного росту зрілих кровоносних судин разом з волокнами сполучної тканини (рис. 6.7). Цей факт свідчить про достатньо високий рівень обміну речовин у зоні операції і підтверджує завершення процесу рубцювання кукси бронха. У цей же термін у оперованих пацієнтів групи порівняння все ще переважала грануляційна тканина з достовірним збільшенням клітинного складу за рахунок округлих клітин, які перевершували кількість фібробластів та волокнистих елементів. Ознаки появи кровоносних судин спостерігалися лише через 15 діб з моменту ПЕ, що удвічі пізніше, ніж у оперованих основної групи.

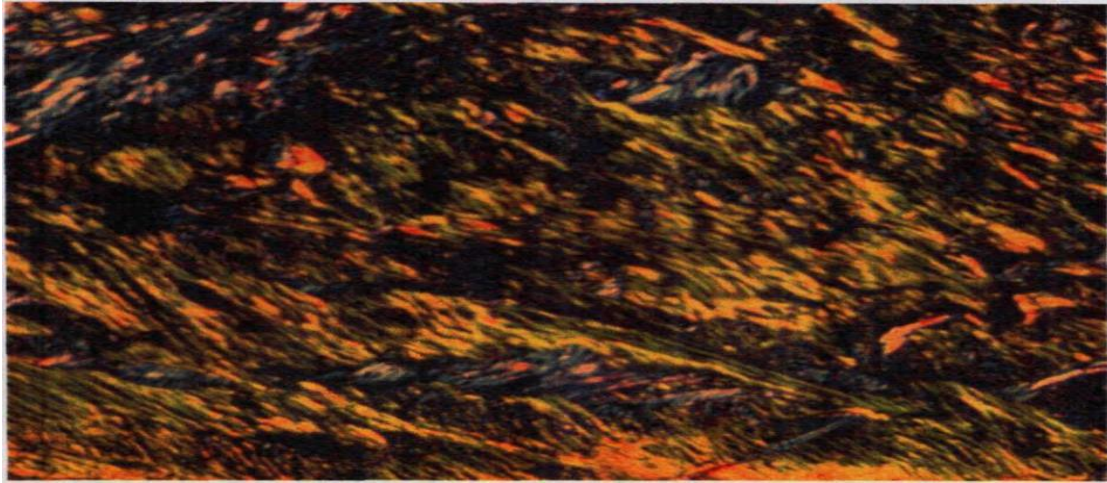


Рисунок 6.6. Стінка кукси бронха, зашитої традиційним способом, на 16-й день після операції. Молода сполучна тканина, фрагментовані волокна (ок. 15х, об. 40х).

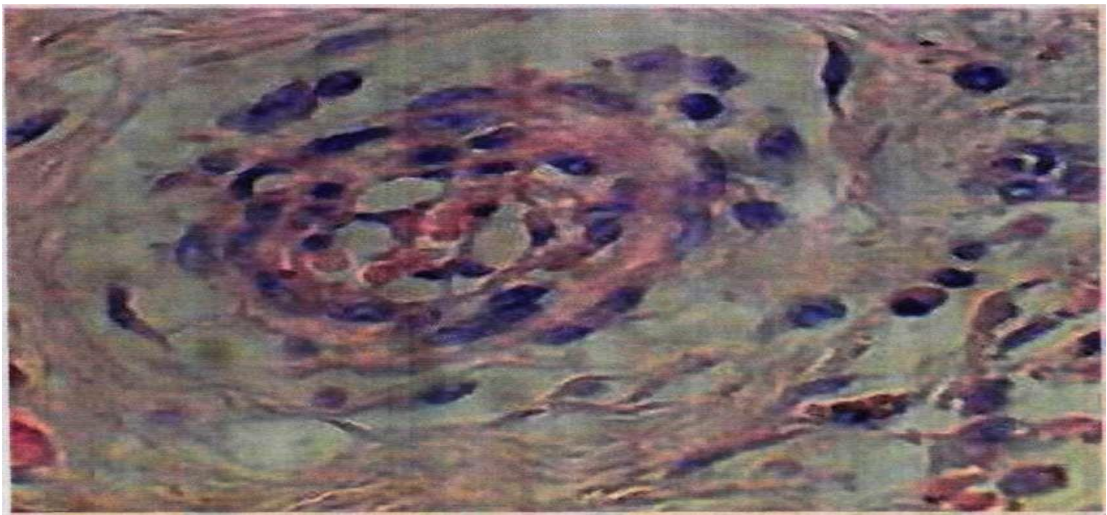


Рисунок 6.7. Стінка кукси ГБ основної групи укрита ФКП, на 9-у добу після операції. Наявність зрілих кровоносних судин у товщі сполучної тканини (ок.15х, об. 20х)

З метою об'єктивізації наведених вище морфологічних змін, що відбуваються у куксі ГБ у післяопераційний період, було проведено морфометричний аналіз співвідношення клітинних та волокнистих структур у оперованих з використанням ФКП та хворих з групи порівняння де дистальний бронх прошивали традиційним способом. Отримані дані наведені в таблиці таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

Динаміка клітинних співвідношень у культурі бронха

Клітинні елементи	1 доба після операції (кількість на 100 клітин)		6 доба після операції (кількість на 100 клітин)		8 доба після операції (кількість на 100 клітин)	
	основна	порівняння	основна	порівняння	основна	порівняння
Нейтрофільні лейкоцити	64,6±12,4	69,0±4,6	15,7±4,8*	46,2±9,4	3,9±0,7* *	38,4±0,8
Круглі клітини	14,3±3,0	9,6±4,5	54,9±7,7**	30,4±11,0	57,6±9,1 **	35,6±7,1
Фібробласти та волокнисті елементи	17,7±4,3	16,8±3,9	34,4±4,7*	18,4±5,6	42,7±8,8 **	25,1±3,3

Примітка: * $p < 0,01$; ** $p < 0,005$

З наведених даних гістологічних досліджень за таблицею 6.1, видно що процес регенерації у оперованих основної групи (із застосуванням ФКП) проходив у більш короткі терміни, про що свідчило прогресивне зниження відсотка нейтрофільних лейкоцитів у зоні операції, динамічне збільшення кількості круглих клітин і достовірне розширення площі сполучної тканини у оперованих основної групи порівняно з групою порівняння. Волокна ФКП були матриксним каркасом, на якому формувалися колагенові волокна, що і забезпечувало особливу міцність кукси ГБ.

6.2. Результати лікування оперованих основної групи та групи порівняння

Оцінка ефективності застосованих методів профілактики НКГБ була однією з першочергових задач дослідження. Критеріями ефективності були безпосередні результати: зменшення числа НКГБ та зумовленої ними

смертності і опосередковані: зменшення впливу факторів ризику на розвиток недостатності швів.

Першим кроком був клініко-статистичний аналіз хворих у групі порівняння з метою виявлення факторів ризику та оцінки їх значення поміж оперованих.

Наступним кроком йшла оцінка їхнього значення серед пацієнтів групи порівняння та групи ФКП (основної) де у передопераційний період застосовувалася методика ендоскопічної фотодінамічної бронхосанації, а у процесі операції ФКП. Отримані відмінності між групами дослідження демонстрували наявність позитивного або негативного впливу застосовуваного методу профілактики на ризик НКГБ та пояснювали механізми, на які цей метод надав свій вплив.

Оцінюючи вплив віку оперованих на схильність до розвитку НКГБ після ПЕ та резекції легені, порівнювався розподіл вікових груп у всій вибірці.

При цьому використовувався непараметричний метод порівняння двох вибірок за кількісною ознакою, $p = 0,8325$. Середній вік пацієнтів з НКГБ в групі порівняння склав $55,32 \pm 9,19$ років що свідчило за те, що розподіл хворих з НКГБ відповідав розподілу загальної вибірки і залежності частоти недостатності бронхіальних швів від віку не спостерігалось.

Проведено аналіз впливу пори року і пов'язаних з ним погодних умов на виникнення НКГБ. Передумовою до цього був той факт, що у нашій кліматичній зоні весняне потепління з квітня місяця переходить в спекотне літо. При цьому спостерігається активація патогенної бактеріальної флори, що супроводжується поступовим підйомом частоти НКГБ, яка досягала піку у травні (14,29%) та трималася на високому рівні протягом всього літнього періоду. Восени звертала увагу зворотна тенденція зі зниженням цього показника до зими до 6,0%. Для об'єктивізації критерію календарний рік помісячно розділений на холодний період (з листопада по квітень) та теплий період (з травня по жовтень). Частота НКГБ у теплий період року склала 12,54%, а у холодний - 7,52%, $p = 0,0381$.

Число емпієм плеври після ПЕ у теплі місяці того ж року збільшувалася, але не всі емпієми супроводжувалися формуванням бронхіальних нориць.

Для аналізу інтраопераційних факторів розвитку НКГБ були проаналізовані ПЕ в групі порівняння відповідно до обсягу виконаного оперативного втручання. Всі ПЕ були розділені на стандартну, розширену, в процесі якої виконувалася лімфодисекція зони середостіння, та комбіновану - виконувалася резекція грудної стінки, оболонки серця або судин в поєднанні з лімфодисекцією. Принциповими відмінностями у цих підгрупах були поширеність основного захворювання, тривалість та травматичність оперативного втручання, а також рівень скелетизації ГБ.

Середня тривалість стандартної ПЕ складала $105,4 \pm 14,7$ хвилин, розширеної - $113,8 \pm 20,7$, комбінованої - $155,7 \pm 24,5$.

Поміж стандартних ПЕ частота НКГБ складала 5,73%. Після розширених ПЕ цей показник збільшився до 12,0%, $p = 0,024$. Таким чином, розширення оперативного втручання до лімфодисекції зони середостіння призводило до достовірного підвищення ризику НКГБ. Більшою мірою ризик ускладнення підвищувала комбінація ПЕ з резекцією інших уражених органів.

Накриття тканинами середостіння кукси ГБ як класична маніпуляція використовувалася з метою відмежування кукси від плевральної порожнини, зниження її травматизації та створення додаткової капсули навколо бронха для прискорення регенеративних процесів. Вибір методики визначався хірургом в ході втручання згідно операційної ситуації.

Наступним етапом проводилося порівняння підгруп «злоякісні пухлини легень» та «гнійні захворювання легень». Проводився аналіз принципових відмінностей, які можуть вплинути на частоту НКГБ. Таким чином, при виявленні характеристик, схожих в обох підгрупах, можливості оцінити їх вплив на розвиток ускладнення не було. У той же час відмінні риси, властиві або «злоякісним пухлинам легень», або «гнійним захворюванням легень» розцінювалися як значущі фактори.

У хворих зі злоякісними пухлинами на доопераційному етапі були встановлені такі ризики щодо НКГБ: супутнє ХОЗЛ (46,38%), анемія (58,64%), підвищення ШОЕ (78,12%), діагностовано місцеве поширення раку легень (71,34%) та до операційна хіміопроменева терапія (10,34%).

Інтраопераційними факторами ризику були скелетизація кукси бронха при лімфодисекції (65,15%) та поширені форми раку легень у 22,64% випадків які вимагали розширених та комбінованих оперативних втручань.

У підгрупі гнійних захворювань легень на доопераційному етапі факторами ризику НКГБ мала також підвищена ШОЕ (94,82%), ХОЗЛ (63,72%), анемію (75,36%), гіпоглікемію та гіпопротеїнемію (71,35%).

Крім того, у цих хворих мав місце високий рівень гнійної інтоксикації та лихоманка. Оперативні втручання проводилися при наявності емпієми плеври або її мікробної контамінації, найчастіше на боці втручання функціонували плевро-торакальні, бронхо-плевральні та бронхо-плевро-торакальні нориці (21,74%).

Значна частина хворих оперувалася на тлі загострення гнійного процесу у трахеобронхіальному дереві, легневих кровотеч, при наявності піопневмотораксу.

До післяопераційних факторів розвитку НКГБ відносили продовжену ШВЛ, тривалу інтубацію трахеї та трахеостомію, терапію стероїдами (28,62%) та масивні гемотрансфузії (85,91%), які використовувалися в обох цих підгрупах. Наведене свідчило за відсутність принципових відмінностей у післяопераційному веденні оперованих обох підгруп.

У підгрупі злоякісних пухлин легень у пацієнтів група порівняння НКГБ виникла у 9,5%, з гнійними захворюваннями легень у 16,9%. Перший показник перевищує другий практично в 2 рази, що стало статистично достовірним ($p = 0,05$). Високий рівень загального виснаження організму в поєднанні з гнійною інтоксикацією, лихоманкою, наявністю мікробної контамінації плевральної порожнини перешкоджав загоєнню кукси ГБ.

У випадках, коли конкурувало кілька діагнозів, основний був той, з приводу якого була виконана ПЕ. Збільшення індексу Т вело за собою зростання числа НКГБ, що відповідало тенденції до місцевого поширення раку легень. Частота НКГБ при Т1 - 6,0%, Т2 - 11,0%, Т3 - 15,2%.

Таким чином, вибірка пацієнтів контрольної групи дозволила нам виявити фактори ризику, які можуть впливати на ймовірність розвитку НКГБ. Такими факторами виявилися, чоловіча стать пацієнта, правобічна ПЕ та оперативне втручання в теплий період року достовірно збільшують ризик недостатності швів. Крім того, розширення ПЕ до лімфодисекції, комбінація її з резекцією інших уражених основною патологією органів є значущими предикторами НКГБ як інтраопераційні фактори. Гнійний характер патології легені достовірно збільшує частоту цього ускладнення майже в два рази ($p = 0,05$).

Розширення обсягу операції з виконанням лімфодсекції супроводжувала скелетизація кукси бронха, що призводило до порушення кровопостачання в її дистальних ділянках. Комбіновані ПЕ характеризувалися більшою тривалістю операцій в поєднанні з травматизацією зони кореня та кукси ГБ в ході втручання. Травматизація кукси у свою чергу призводила до наявності мікро дефектів проникаючого шва.

Збільшення частоти НКГБ відбувалося при правобічних ПЕ. Це обумовлено анатомічними особливостями, пов'язаними з більш широким і коротким правим ГБ. Збільшувалося навантаження на шви ГБ, що призводило до дефектів в цій зоні, що визначаються проникаючим характером швів. Провідну роль грала недостатність міцності апаратного шва стінки бронха.

Гнійна патологія оперованої легені визначала мікробну контамінацію плевральної порожнини до і під час операції, що також супроводжувалося високим числом НКГБ. Виражені запальні зміни в стінці бронха, крім усього іншого, зумовлювали ненадійність механічного шва при зашиванні потовщеної або склерозованої стінки бронха. Додаткове зміцнення проникаючими вузловими чи восьми подібними швами у таких випадках тягло

за собою створення додаткових мікродефектів стінки ГБ.

При розгляді вибірки пацієнтів з раком легені на перше місце серед чинників ризику виступали індекси по ТНМ. Значимість індексу ТЗ визначалася важкими патологічними змінами стінки бронха, наявністю продовженого пухлинного росту в лінії резекції бронха в ряді випадків, що підтверджено статистично.

Підвищення частоти НКГБ при N 2-3 дозволяє говорити про скелетизацію ГБ при виконанні оперативних втручань на запущених стадіях захворювання.

Скелетизація бронха у свою чергу, супроводжується порушеннями кровопостачання в зоні кукси ГБ. Таким чином, на вибірці групи порівняння вдалося виявити ряд чинників, що мають вплив на ризик НКГБ, значимість яких визначалася критерієм - відношення шансу (ВШ) (відношення шансу того, що подія відбудеться в одній групі до шансу того, що воно відбудеться в іншій групі). Представлені в порядку зменшення ВШ вони виглядають наступним чином, що відповідає зменшенням значущості для ризику НКГБ:

- Чоловіча стать (ВШ - 8,92);
- Індекс N 2-3 (ВШ - 2,73);
- Резидуальна пухлина в лінії резекції бронха (ВШ - 2,45);
- Комбіновані ПЕ (ВШ - 2,35);
- Правобічна ПЕ (ВШ - 2,20);
- Розширена ПЕ (ВШ - 2,02);
- Гнійні захворювання легень (ВШ - 1,97);
- Індекс ТЗ (ВШ-1,94);
- Пора року операції (ВШ - 1,78).

Навіть ті чинники, ВШ для яких був менше 2, визначали високий достовірний ризик НКГБ. Частота неспроможностей при гнійних

захворюваннях легень склала 16,9%, в той час як при злоякісних пухлинах - 9,5% ($p = 0,05$).

При аналізі чинників ризику нами виділені механізми сприяють розвитку НКГБ:

- надмірне навантаження на шви ГБ що веде до недостатньої міцності;
- проникаючий характер швів ГБ;
- скелетизація стінки ГБ з порушеннями мікроциркуляції дистальних відділів кукси;
- шов бронха в умовах інфікування плевральної порожнини та інфекційно-запальних змін стінки ГБ;
- запальні зміни стінки ГБ при давньому місцево поширеному раку легень;
- наявність резидуальної пухлини в лінії резекції ГБ.

Виходячи з наведених фактів, новий метод профілактики НКГБ повинен запобігати впливу виявлених механізмів. Таким чином, цей вплив мав знизити значимість виявлених чинників ризику.

Завданням було не тільки зміцнити шов, але й провести передопераційну бронхосанацію. Необхідно було закрити проникаючі шви бронха і надійно ізолювати інтрабронхіальний простір та плевральну порожнину. Необхідно також було домогтися раннього стихання гострого запалення в зоні кукси з прискоренням регенераторних процесів.

Основну групу дослідження склали хворі з використанням ФКП в техніці формування кукси ГБ. Була розроблена методика, при якій формування кукси ГБ складалося в прошиванні ГБ апаратним швом з додатковим накладанням вузлових швів атравматичною голкою та подальшим накриттям кукси ФКП 2,5×3см у вигляді муфти.

Застосування доопераційного опромінення та ФКП при операції

дозволило знизити частоту НКГБ з 9,8% (група порівняння) до 3,4% ($p = 0,004$).

З використанням методу з ФКП вдалося знизити значимість більшості факторів ризику НКГБ. Ці фактори були виявлені на вибірці групи порівняння та мали коефіцієнт ВШ більше 2, що означало збільшення ризику НКГБ при наявності цього фактора більш ніж в 2 рази.

Для таких факторів як «розширені ПЕ», «комбіновані ПЕ», «закриття тканинами середостіння», «гнійні захворювання легенів» ВШ наближалася до 1 серед пацієнтів групи ФКП.

Застосування ФКП у пацієнтів на рак легень призвело до зниження значущості факторів «індекс ТЗ» та «індекс N2-3» до ВШ = 1,39 та $0,111 = 1,15$ відповідно.

Таким чином, ці дані в поєднанні з достовірним зниженням частоти НКГБ дозволяли зробити висновок про успішне застосування нового комбінованого методу. Для підгруп злоякісні пухлини легень та гнійні захворювання легень частота НКГБ виявилася практично однаковою та рівною 3,4% та 3,6% відповідно ($p = 0,96$).

У основній групі стосовно групи порівняння вдалося значно зменшити число НКГБ при гнійних захворюваннях легень у 4,52 ($p = 0,03$) разу, при розширених та комбінованих ПЕ в 3,14 ($p = 0,002$) та у 4,7 ($p = 0,01$) разу відповідно. При раку легень зниження частоти НКГБ для підгруп з ТЗ та N2-3 склало в 3,23 ($p = 0,03$) та 3,74 ($p = 0,01$) рази відповідно.

Позитивний ефект від застосування ФКП було досягнуто за рахунок мінімізації ризиків які сприятимуть розвитку НКГБ. ФКП дозволила повністю герметизувати мікродефекти проникаючого шва бронха за рахунок щільного надійного склеювання з рановою поверхнею, які є воротами для інфекційних агентів, що знаходяться як ендобронхіально, так і перибронхіально.

З огляду на те, що загоєння кукси відбувається перибронхіально, компоненти, що містяться у ФКП, дозволяли прискорити цей процес за рахунок проростання упорядкованих сполучнотканинних волокон та раннього

ангіонеогенезу. Пластина, укріплена на культі у вигляді муфти, формувала капсулу яка постачається кров'ю, що сприяло прискоренню проліферації рубцевої тканини перибронхіально та перешкоджало прорізуванню швів ГБ навіть при важких патологічних змінах в його стінці.

Післяопераційна летальність поміж усіх оперованих хворих, включених у дослідження, склала 14,4% ($n = 15$). Основними причинами її були гостра серцево-судинна недостатність ($n = 6$), гнійно-септичні ускладнення ($n = 4$), тромбоемболія легеневої артерії ($n = 2$), гостра дихальна недостатність ($n = 3$).

При аналізі летальності у післяопераційний період було відзначено високу значимість наявності у оперованих НКГБ. Особливо це було виражено у оперованих групи порівняння. Відсоток смертей, які були пов'язані з розвитком у післяопераційний період НКГБ, у групі порівняння склав 35,2%. При цьому у основній групі відзначено зменшення відсотка смертей, пов'язаних із НКГБ до 5,88% ($p = 0,022$), що пояснюється початком використання запропонованої методики фотодинамічної ендоскопічної бронхосаніції та ФКП.

З метою підтвердження позитивного ефекту, який надає запропонована комбінована методика ендобронхіальної санації у основній групі на процеси загоєння культі ГБ, були проведені гістологічні дослідження культі ГБ результати якого наведені вище.

На підставі морфометричного аналізу зроблені висновки за те, що процес регенерації у оперованих основної групи проходив у більш короткі терміни, ніж при використанні стандартної методики ($p < 0,01$). До 6 діб спостерігалось зменшення гостроти запалення, яке мало схожу картину в досліджуваних групах. У основній групі відзначався швидке наростання волокнистих елементів сполучної тканини. Фібробласти формували правильно розташовані сполучнотканинні волокна на базі екзогенних волокон пластини в групі ФКП вже з 10 доби після операції. У цей же термін у оперованих групи порівняння зона операції містила ділянки грануляційної

тканини з розвитком молодшої сполучної тканини без формування волокнистих структур безперервного характеру.

Важливим моментом структурних перетворень у зоні кукси бронха у оперованих основної групи був активний ріст зрілих кровоносних судин разом з волокнами сполучної тканини на 9-14 добу після операції, що дозволяло забезпечити достатній рівень обміну речовин в зоні операції. Ознаки формування кровоносних судин при використанні традиційного методу формування кукси спостерігалися лише через 15 діб після ПЕ.

Резюме до розділу

Таким чином, отримані результати засновані на профілактичному впливі фото динамічних бронхосанацій та застосовуваного методу з ФКП на фактори ризику розвитку НКГБ. Прискорення регенеративних процесів в зоні кукси ГБ, формування фіброзної капсули на основі штучних волокон колагенової пластини та раннє формування зрілих кровоносних судин у зоні кукси, що забезпечують її кровопостачання підтверджено післяопераційним гістологічним дослідженням. В результаті дослідження методик формування кукси ГБ показано, що при використанні загальноприйнятої техніки формування кукси бронха після ПЕ та РЛ НКГБ формується в 9,8% випадків.

Застосування ендобронхіальних бронхосанацій та ФКП інтраопераційно у пацієнтів основної групи дозволило знизити частоту первинної НКГБ до 3,4% після ПЕ, виконаних з приводу злоякісних пухлин легень, гнійних захворювань легень, вад розвитку легень ($p = 0,004$).

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Kritsak V., Ponomarova K., Minukhin D. Preoperative endobronchial sanitation as preparation for thoracic interventions. Eureka Heaths Sciences. 2020;.2: 5-10.
2. Кріцак В.В. Ускладнення після пневмонектомій та методи їх профілактики і лікування. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 2(75): 115-121;

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дисертаційному дослідженні представлені результати обстеження і лікування 104 хворих, які перенесли пульмонектомії та резекції легень різного обсягу на базі відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМНУ ім. В.Т. Зайцева» у період 2014 - 2020 рік.

У відповідності з поставленими завданнями усі хворі були розподілені на 2 клінічні групи.

Першу групу (групу порівняння) склали 53 (50,9%) хворих, у яких були застосовані стандартні методи обстеження і лікування.

Друга група (основну) склав 51 (49,1%) хворий, дослідженні цієї групи були проліковані із застосуванням розроблених методів ендобронхіальної санації доповненої застосуванням ФКП у процесі операції, профілактики післяопераційних запальних ускладнень і неспроможності кукси бронха. В даній групі застосовувалася ендоскопічна фотодинамічна бронхосанація у передопераційний період та профілактика неспроможності кукси бронха шляхом застосування фібрин-колагенової субстанції.

З огляду на тенденції до збільшення кількості новоутворів легень (доброякісного і злоякісного характеру) та постійне збільшення кількості неспецифічних та специфічних захворювань легень, які вимагають у значної кількості хворих застосування оперативних втручань.

Кількість оперованих хворих постійно зростає. У деяких із них у післяопераційний період розвиваються різноманітні бронхо-легеневі ускладнення. Поміж них найбільш тяжкими бувають гнійні ендобронхіти, пневмонії, емпієма плеври, недостатність швів бронхіальної кукси, що нерідко закінчується формуванням бронхіальної нориці.

Незважаючи на постійне поповнення клінік антибіотиками останніх поколінь, резистентність до них зростає з не меншою швидкістю і послідовністю. Ліквідувати наведені ускладнення часто не вдається. З огляду на зростаючу резистентність мікрофлори до антибактеріальних препаратів

потрібно шукати нові шляхи профілактики цих ускладнень, що визначає актуальність проблеми, яку ми спробували розв'язати у даному дисертаційному дослідженні.

Система діагностики патологічних процесів у хворих що госпіталізувалися у стаціонар була стандартною і була спрямована на постановку остаточного діагнозу і підготовку до майбутнього оперативного втручання.

Для оцінки функціонального стану хворих і перенесення показаного їм лікування проводили всебічне і повне обстеження сучасними методами.

Операційно-анестезіологічний ризик у більшості пацієнтів був IIIA стадії і вище за Рябовим Г.А., а також вище III класу по ASA (Morgan, 2005).

Діагностичними критеріями були клініко-анамнестичні, лабораторні, функціональні, рентгенологічні та патоморфологічні.

При вивченні скарг у хворих увагу приділяли наявності респіраторних скарг, а саме кашлю, задишки, мокроти і наявність в ній домішків крові, болі у грудній клітці, їхній характер. З'ясовували тривалість захворювання і особливість його перебігу.

Збирали відомості про раніше проведене лікування його характер і ефективність. При підозрі на вади розвитку легень увагу приділяли сімейному анамнезу. Опитуючи хворих з онкологічними захворюваннями легень, з'ясовували трудовий анамнез, наявність професійних шкідливих умов, паління, вивчали схильність до онкологічних захворювань у найближчих родичів.

З метою виявлення найбільш перспективних фотосенсибілізаторів-антисептиків нами був проведений моніторинг спектрів оптичного поглинання антисептиків, які найбільш часто використовуються у медичній практиці, мають специфічне забарвлення, піки оптичного поглинання яких, лежать в зоні видимого та ближнього інфрачервоного спектральних діапазонів.

У процесі моніторингу досліджувалися 1% водні розчини: метиленового синього, генціан - віолету, фуксину, брильянтового зеленого, а також розчин еозину, толуїдинового синього, розчин фурациліну у розведенні 1: 5000, діоксидин, йоддіцирин.

Спектрофотометричні дослідження, зокрема визначення коефіцієнта оптичного пропускання та виявлення піків оптичного поглинання запропонованих розчинів проводилося на спектрофотометрі СФ-56 у спектральному діапазоні від 190 до 1100 нм.

У процесі дослідженнях було встановлено антибактеріальний ефект фотодинамічної терапії щодо одного зі збудників гострого і хронічного гнійного запалення трахеобронхіального дерева. *Staphylococcus aureus* з огляду на високу вірулентність золотистого стафілокока та частоту виявлення (за нашими даними більше 14% при гострих процесах і 34% при хронічних).

Вивчення фізичних характеристик барвників дозволило вибрати джерела випромінювання зі смугою генерації, яка відповідає смугами поглинання досліджуваних барвників. У процесі виконання завдань нами використовувалися такі барвники: толуїдиновий синій, брильянтовий зелений, генціан віолет, метиленовий синій, еозин. З базових 1% водних розчинів кожного барвника отримували 0,2, 0,04; 0,02 та 0,01% розчини шляхом їхнього розведення (1% розчинів) цукровим бульйоном. Потім до 2,8 мл розчину барвника відповідної концентрації додавали 0,2 мл суспензії мікроорганізмів.

Час експозиції в умовах термостата ($t^0 = 37^{\circ}\text{C}$) становив: 15 хв., 30 хв., 60 хв. та 24 години. Після закінчення відповідного часу інкубації з барвниками 1,0 мл суспензії висівали на щільне поживне середовище (ПС) (жовткова-сольовий агар) і поміщали у термостат на 24 години для вивчення ростових властивостей мікроорганізму. Ростові властивості мікроорганізмів визначали шляхом підрахунку колоній, що вирости *S. aureus* і розраховували у ступенях (0, I, II, III, IV) колоній утворюючих одиниць (КУО) відповідно до Методичних вказівок щодо застосування уніфікованих методів дослідження в клініко-діагностичних лабораторіях (Москва, 1985 г. , наказ № 535 від 22 квітня 1985

року, «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, застосовуваних у клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ»):

Розподіл був такий: 0 ст. - відсутність росту; I ст. - незначний ріст (до 10 КУО); II ст. - незначний ріст (10-25 КУО); III ст. - помірний ріст (кількість колоній, не більше 50 КУО); IV ст. - рясний ріст (суцільний ріст). Дослідження з кожним барвником складалося з шести серій, кожна з яких включала 120 посівів. В результаті досліджень встановлено, що при впливі толуїдинового синього на золотистий стафілокок у концентраціях 0,01-0,2% спостерігається IV ступінь росту *S. aureus*, що збігається з контрольним висівом культури. Лише 1% розчин барвника має слабку бактеріостатичну дію відносно *S. aureus* при п'ятнадцяти хвилинній експозиції з барвником спостерігався помірний ріст (III ступінь) мікроорганізму. Зі збільшенням експозиції посилення антибактеріальної активності барвника толуїдинового синього ми не спостерігали. Лецитиназна активність стафілокока спостерігалася протягом усього експерименту.

Таким чином було встановлено найбільш виражений фотодинамічний ефект при комбінованому впливі метиленового синього зі світловим випромінюванням видимої частини спектрального діапазону і ультрафіолетом.

Отримані дані результатів дослідження ростових властивостей *S. aureus*, підданого світлодіодному (синього, червоного, зеленого і ультрафіолетового) випромінюванню після інкубації з розчинами барвника діамантового зеленого. Антимікробний ефект був виражений, але в порівнянні з метиленовим синім, слабше і виявляється при тривалій інкубації і високих доз опромінення - 7,2 Дж ($p < 0,05$), при порівнянні з дослідженням, концентрації розчину 1% та дозі випромінювання менше 7,2 Дж/см² $p > 0,05$.

З огляду на наші подальші завдання - розробити метод лікування запальних захворювань трахеобронхіального дерева у пацієнтів з патологією легень, шляхом застосування ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації,

для подальших досліджень було вибрано лазерне випромінювання червоної частини спектрального діапазону. Лазерне випромінювання має когерентність, яка дозволяє направляти його по світловодах, що неможливо для світлодіодного випромінювання даної потужності. З барвників нами був обраний – метиленовий синій, як найбільш ефективний.

Використання того чи іншого методу профілактики запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха було обумовлено встановленими в процесі попередніх досліджень висновками, які враховували характер змін у легеневій тканині, супутні захворювання, вік досліджених, функціональний стан респіраторної та серцево - судинної систем, а також порушення у системі гомеостазу. Хворі основної групи отримували ендоскопічну фотодинамічну бронхосанаційну терапію за розробленою нами методикою в основі якої введення в бронхіальне дерево водного розчину барвника метиленового синього у концентрації 0,04% подальшим опроміненням даного розчину лазерним опромінюванням довжиною хвилі 0,63 мкм (гелій-неоновий лазер АФЛ 2), потужність якої на виході світловода 12 мВт.

Оцінка ефективності лікування проводилася на підставі зменшення скарг, підтверджених даними клінічного обстеження, об'єктивних методів дослідження, за часом перебування у клініці, а так само за кількістю рецидивів.

Виражений інтоксикаційний синдром на початку лікування у хворих групи порівняння спостерігався у 41 (77,4%) хворого та до 10 діб зберігався (у меншій мірі) у одного пацієнта (1,8%, $p < 0,001$). В основній групі 48 (94,1%) хворих мали скарги на головний біль, задишку, яка посилювалася при фізичному навантаженні. До десятого дня хворі основної групи скарг не пред'являли, $p < 0,001$.

Аналіз ступеня динаміки інтоксикаційного синдрому в групах за допомогою значень ϕ -критерію показав, що в основній групі отримано виражений терапевтичний ефект на 3 добу лікування ($\phi = 6,1$; $p < 0,001$), в той час як в групі порівняння відзначений хоча і достовірний, але менш значимий ефект ($\phi = 2,4$; $p < 0,05$). Це проявилось в достовірній відмінності у групах

щодо показника частоти хворих з наявністю симптому інтоксикації. У групі порівняння таких хворих було достовірно більше ($p < 0,01$). У наступну добу спостереження в обох групах відзначається позитивна динаміка, максимальний терапевтичний ефект досягається до 10 діб лікування. Однак по кожному з часових періодів ступінь регресії інтоксикаційного синдрому була у хворих основної групи ($\phi = 2,67$; $p < 0,01$).

У групі порівняння, до лікування на виділення мокротиння різного ступеня і характеру скаржилося 44 (83,1%) пацієнти. До десятого дня лікування ця скарга залишилася у 4 (7,5%, $p < 0,001$) хворих групи порівняння і у одного пацієнта основної групи (1,9%, $p < 0,001$). При цьому виділення при кашлі носили слизовий характер. Необхідно відзначити, що у пацієнтів дослідної групи (Б) в перші дні лікування виділення при кашлі посилювалися, ставали рідшими, при цьому слідів барвника в виділеннях не спостерігалось.

Що стосується ступеня динаміки зменшення виділень при кашлі, то у хворих основної групи на 3 добу не відмічено достовірного зменшення виділень ($\phi = 0,7$; $p < 0,05$), у той час як в групі порівняння виявлено високе достовірне зниження частоти цього симптому ($\phi = 4,2$; $p < 0,001$). Тому, на 3 добу частка хворих з рясними виділеннями мокротиння ($\phi = 3,46$; $p < 0,001$) перевищувала таких у групі порівняння.

На 5 добу лікування відзначалася зворотна закономірність. Ступінь редукції гіперсекреторного синдрому у основній групі ($\phi = 7,0$; $p < 0,001$) перевищувала таку в групі порівняння ($\phi = 5,2$; $p < 0,001$).

При цьому частка хворих з позитивним симптомом у групі порівняння достовірно перевищувала частку хворих у основній групі ($\phi = 1,77$; $p < 0,05$ для одnobічного критерію).

Максимум позитивного ефекту отримано на 10-у добу терапії, проте ступінь динаміки редукції симптому у порівнянні з вихідними даними був дещо вищим у хворих основної групи ($\phi = 9,9$; $p < 0,001$), ніж у групі порівняння ($\phi = 8,7$; $p < 0,001$).

Що стосується проявів синдрому інтоксикації у вигляді слабкості,

нездужання, то на 3-ю добу лікування ступінь зменшення цих симптомів була однаковою в обох групах і склала $\varphi = 6,7$ ($p < 0,001$).

Надалі, у міру продовження терапії почав проявлятися більш виражений позитивний ефект фотодинамічної терапії: на 5-ту добу φ -осн. = 14,8 ($p < 0,001$) і φ -порів. = 13,4 ($p < 0,001$) та до 10-ї доби показники склали φ -осн. = 9,3 ($p < 0,001$) та φ -порів. = 9,1 ($p < 0,001$). Відносно до даного симптому достовірних відмінностей між групами не встановлено. На 5-у добу лікування частка хворих з позитивними симптомами інтоксикації у групі порівняння істотно перевищувала таку у основній групі ($\varphi = 1,91$; $p < 0,05$ для одnobічного критерію).

У виникненні запалення велике значення належить потрапляння в бронхіальне дерево патогенних мікроорганізмів - бронхогенний шлях інфекції або проникненні патологічної флори сусідніх органів-вогнищ інфекції - гематогенний та лімфогенний шлях. Нами було виконано 154 бактеріологічних дослідження у хворих на гострий гнійний та загострений хронічний ендобронхіт. Видовий склад виділеної мікрофлори був досить різноманітним. Аналіз мікробного пейзажу збудників дозволив встановити бактеріальну поліетіологічність. При гострих ендобронхітах у монокультурі найбільш часто висівався епідермальний стафілокок (45,3%). Даний збудник є сапрофітом, але при певних обставинах стає причиною гнійної патології. При загостренні хронічних ендобронхітів він зустрічався в 29,5% випадках. Золотистий стафілокок так само мав високий відсоток висівання - відповідно 14,4% та 18,6% відповідно.

При хронічних процесах асоціації мікроорганізмів спостерігаються в три рази частіше, ніж при гострих. Найбільш були представлені комбінацією з двох, трьох і в одному випадку чотирьох мікроорганізмів. Для хронічних процесів так само характерна наявність споро утворюючої флори, яка має високу резистентність до антибактеріальної терапії і як наслідок - затяжний перебіг ендобронхіту. В обох групах високий відсоток висівання мав піогенний стрептокок - 12,5 та 9,8% відповідно.

Посів зростання не дав в 14% випадків. Це може свідчити про наявність анаеробних форм мікроорганізмів. *Streptococcus pneumoniae* так само став причиною запалення бронхіального дерева у 15 (7,3%) хворих. Даний мікроб так само відрізняється високою резистентністю до антибіотиків, і здатний викликати запалення бронхо-легеневої системи, ускладнюючи перебіг основного захворювання.

Група порівняння була сформована з 53 осіб. Всім їм була виконана ПЕ чи РЛ. Як спосіб профілактики НКБ при цьому була застосована обробка кукси бронхів з використанням апаратного скріпкового шва з додатковим укріпленням останнього прошиванням вузловими чи восьмиподібними швами.

Високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень після резекційних операцій на легенях, як (ПЕ, РЛ) вимагав виконання всебічної оцінки функціональних можливостей організму.

З огляду на широкий спектр патологічних процесів, які були включені до даної групи, усі хворі цієї групи були поділені на підгрупи з огляду на нозологічну приналежність процесу у легенях.

У підгрупі «злоякісні пухлини легень» увійшло 27 хворих, «гнійні захворювання легень» 16, доброякісні захворювання - 10 осіб.

Злоякісні захворювання легень були представлені первинними легeneвими карциномами. Ця підгрупа була найбільш численною і в неї переважно увійшли хворі з раком легень - 50,9%.

Досліджені з гнійними захворюваннями легень були представлені хворими на гострий (п - 3) та хронічний абсцес (п - 8) з формуванням фіброзу та цирозу легеневої тканини (п-2), гангrenoю легень (п - 2), емпієми плеври (п - 1). У разі поєднання кількох діагнозів, основним вважали той, з приводу якого виконувалася ПЕ.

Підгрупа з доброякісними захворюваннями була представлена гіпоплазією легень (п - 3), бульозною емфіземою легень (п - 4), легеневою секвестрацією (п - 3). Оперативне лікування у таких хворих виконувалося

переважно в молодому ($23,5 \pm 19,9$ роки).

Безсимптомний перебіг захворювання у групі порівняння зареєстровано у 10,6% осіб.

Обов'язковим дослідженням була оцінка функціональної здатності легень. У поєднанні з показниками серцево-судинної діяльності вони були ключовими у вирішенні питання про можливість оперативного втручання. Порушення ФЗД характеризувалися змішаними обструктивно-рестриктивними порушеннями. Обструктивні зміни характеризувалися значним зниженням об'ємних швидкостей на видиху (до 45,9-38,4% належного).

Рестриктивні порушення визначалися зниженням ЖЄЛ та ФЖЄЛ до 69,3% та 70,0% належного. Більшість пацієнтів (85,4%) мали позитивний результат проби Штанге.

При оцінці функції серцево-судинної системи особлива увага приділялася показниками ЕХОКС. У 23,6% пацієнтів фракція викиду не досягала значень норми. Поєднання ехокардіографічних та електрокардіографічних ознак легеневої гіпертензії мало місце у 32,3% хворих.

Оперативне лікування проводилося під загальною анестезією. Оперативний доступ вибирався залежно від локалізації легневих змін. Перевагу віддавали передньо-боковому доступу у IV-V міжребер'ї (86,4%).

При раку легень першими з елементів кореня оброблялися легеневі вени, за ними легенева артерія (91,3%). У інших випадках послідовність обробки елементів кореня вибиралася згідно інтраопераційної ситуації.

Після видалення легені та виконання техніки зашивання кукси ГБ герметичність її перевірялася створенням надлишкового позитивного тиску повітря у трахеобронхіальному дереві до 40-45 см водяного стовпа.

Екстубація оперованих проводилася у термін від декількох годин після закінчення операції до кількох діб. Неускладнені випадки закінчувалися екстубацією на операційному столі з метою запобігання баротравми бронхо-

легеневого апарату. Приводом для продовженої інтубації були ускладнені операції. Середній термін післяопераційного лікування в умовах відділення реанімації склав $53,05 \pm 8,78$ годин.

У основну групу увійшов - 51 (49,1%) хворий, що було тотожно групі порівняння ($P > 0,05$).

У даній групі хворих застосовувалася ендоскопічна фотодинамічна бронхосанація в передопераційному періоді та профілактика неспроможності кукса бронха за рахунок застосування фібрин-колагенової субстанції (ФКС).

Використання того чи іншого методу профілактики запальних ускладнень та неспроможності кукса бронха було обумовлено прийняттям в процесі дослідження висновків про стан пацієнта, які враховували характер змін в легеневій тканині, наявність супутньої патології, вік, функціональним станом респіраторної і серцево - судинної систем, а також порушення в системі гомеостазу.

Для вивчення несприятливих факторів сприяючих виникненню запальних ускладнень та неспроможності кукси бронха, розробки системи прогнозування ризиків та оцінки ефективності розроблення методики профілактики та лікування даного виду ускладнень проводили порівняльний аналіз результатів лікування в досліджуваних групах.

Група ФКП була складена згідно з принципами формування групи порівняння. Пацієнтів з туберкульозним процесом в цій групі не зустрілося. Переважно групу склали підгрупа «злоякісні пухлини легень», куди увійшли 24 (47,05%) пацієнтів, «гнійні захворювання легень» - 19 (37,2%) пацієнтів. Всього 8 (15,7%) випадків склали підгрупу «доброякісні захворювання».

Таким чином, у нашому дослідженні були порівняні наслідки лікування двох груп хворих, у яких застосовані різні методи передопераційної підготовки та методики формування кукси бронхів.

Обструктивні зміни у досліджених цієї групи характеризувалися зниженням об'ємних швидкостей на видиху до 52,1-44,2% належного, в більшій мірі на рівні дрібних бронхів, як і у хворих групи порівняння.

Рестриктивні порушення були представлені зниженням ЖЄЛ та ФЖЄЛ до 64,8% та 72,1% належного. Порушення функції серцевої діяльності нагадували такі у групи порівняння.

У 26,3% пацієнтів фракція серцевого викиду не досягала значень норми (>50%). Легенева гіпертензія була відзначена у 38,2% хворих.

У 27,9% пацієнтів на контралатеральному боці відхилень від норми не виявлено. У 49,4% зміни носили неспецифічний характер (ознаки хронічного бронхіту, плеврит, фіброзні зміни), а у 25,4% - специфічні зміни, пов'язані з основною патологією. Синдром «кукси» ГБ на боці операції спостерігався в 7,6% випадків.

Середній вік пацієнтів склав $56,8 \pm 10,0$ років. Він коливався в межах від 26 до 81 років. Більшість хворих (68%) перебували у віці від 47 до 67 років.

Гнійний ендобронхіт мав місце у 79% пацієнтів, катаральний – 12,8%.

Як і в групі порівняння, найчисленнішою нозологічною підгрупою в групі ФКП стали «злоякісні пухлини легень» за рахунок пацієнтів з раком легені.

У цій групі хворих на етапі формування кукси головного бронха при пневмонектомії (ПЕ), ми використовували ФКП. Попередньо бронх прошивали апаратом УКБ, накладали вузлові шви атравматичною ниткою на кукусу ГБ. Кукусу бронху укріплювали пластиною ФКП $2,5 \times 3$ см, зволоженою фізіологічним розчином.

В основі ФКП є колагенова пластина, яка складається з висококонцентрованого фібриногену, тромбіну та апротиніну. Рибофлавін формує клейку поверхню.

При контакті ФКП з поверхнею, що кровоточить або іншими рідинами, фактори згортання крові, що містяться у пластині, вивільняються і викликають зв'язок колагенової пластинки з поверхнею рани, що закінчується формуванням останньої фази згортання крові. Тромбін перетворює фібриноген у мономер фібрину при відділенні пептидів А та Б. Мономер фібрину відразу ж полімеризується в нитки фібрину, вільно з'єднану

водневими зв'язками. При цьому утворюється липкий та еластичний згусток. Апротинін інгібує фібриноліз і стабілізує згусток фібрину до того моменту, поки сполучна тканина не замінить його. Полімеризація викликає тісне поєднання поверхні рани з колагеновою пластиною. Під час цього процесу (3-5 хв) ФКП повинна бути притиснута до поверхні рани. Для реалізації завдань профілактики НКГБ був використаний ряд властивостей, якими володіє ФКП, в тому числі те, що вона є простою у використанні і готовою до негайного застосування. ФКП накладалася на поверхню рани боком з клейким шаром і притискається протягом 3-5 хвилин. Це натиснення добре фіксувало фібриновий клей до моменту необхідного ступеня склеювання з раневою поверхнею навіть при ранах що сильно кровоточать.

Таким чином, в процесі реалізації завдань профілактики НКГБ був використаний ряд властивостей, якими володіє ФКП, в тому числі те, що вона є простою у використанні і готової до негайного застосування. ФКП накладалася на поверхню рани боком з клейким шаром і притискається протягом 3-5 хвилин. Це притиснення добре фіксувало пластину до моменту необхідного ступеня склеювання з раневою поверхнею навіть при ранах, що сильно кровоточать. Матеріал, з якого виготовлена ФКП, може піддаватися розтягуванню і стисненню, а також вигідним стало відсутність післяопераційних кровотеч і гематом у зоні аплікації пластини. Все перелічене надійно попереджає інтра- і післяопераційні ускладнення за типом розвитку ендобронхіту, НКГБ, пневмонії, плевриту, емпієми.

Гістологічному дослідженню піддавалися бронхи хворих, які померли в різні терміни після операції (n-15). Рамки клінічного дослідження не дозволили оцінити динаміку морфологічних змін у одного оперованого. Однак у хворих, які померли у різні терміни після операції, спостерігалися в цілому односпрямовані зміни в зоні кукси бронха, що дозволило простежити основні етапи тканинних змін в зоні ФКП та порівняти їх з характером регенерації у дистальній частині бронха оперованих групи порівняння.

З наведених даних гістологічних досліджень видно що процес регенерації у оперованих основної групи (із застосуванням ФКП) проходив у більш короткі терміни, про що свідчило прогресивне зниження відсотка нейтрофільних лейкоцитів у зоні операції, динамічне збільшення кількості круглих клітин і достовірне розширення площі сполучної тканини у оперованих основної групи порівняно з групою порівняння. Волокна ФКП були матриксним каркасом, на якому формувалися колагенові волокна, що і забезпечувало особливу міцність кукси ГБ.

Оцінка ефективності застосованих методів профілактики НКГБ була однією з першочергових задач дослідження. Критеріями ефективності були безпосередні результати: зменшення числа НКГБ та зумовленої ними смертності і опосередковані: зменшення впливу факторів ризику на розвиток недостатності швів.

Першим кроком був клініко-статистичний аналіз хворих у групі порівняння з метою виявлення факторів ризику та оцінки їх значення поміж оперованих.

Наступним кроком йшла оцінка їхнього значення серед пацієнтів групи порівняння та основної групи де у передопераційний період застосовувалася методика ендоскопічної фотодінамічної бронхосанації, а у процесі операції ФКП. Отримані відмінності між групами дослідження демонстрували наявність позитивного або негативного впливу застосовуваного методу профілактики на ризик НКГБ та пояснювали механізми, на які цей метод надав свій вплив.

Оцінюючи вплив віку оперованих на схильність до розвитку НКГБ після ПЕ та резекції легені, порівнювався розподіл вікових груп у всій вибірці.

Основну групу дослідження склали хворі з використанням ФКП в техніці формування кукси ГБ. Була розроблена методика, при якій формування кукси ГБ складалося в прошиванні ГБ апаратним швом з додатковим накладанням вузлових швів атравматичною голкою та подальшим накриттям кукси ФКП 2,5×3см у вигляді муфти.

Застосування доопераційного опромінення та ФКП при операції дозволило знизити частоту НКГБ з 9,8% (група порівняння) до 3,4% ($p = 0,004$).

З використанням методу з ФКП вдалося знизити значимість більшості факторів ризику НКГБ. Ці фактори були виявлені на вибірці групи порівняння та мали коефіцієнт ВШ більше 2, що означало збільшення ризику НКГБ при наявності цього фактора більш ніж в 2 рази.

Для таких факторів як «розширені ПЕ», «комбіновані ПЕ», «закриття тканинами середостіння», «гнійні захворювання легенів» ВШ наближалася до 1 серед пацієнтів групи ФКП.

Застосування ФКП у пацієнтів на рак легень призвело до зниження значущості факторів «індекс ТЗ» та «індекс N2-3» до ВШ = 1,39 та $0,111 = 1,15$ відповідно.

Таким чином, ці дані в поєднанні з достовірним зниженням частоти НКГБ дозволяли зробити висновок про успішне застосування нового комбінованого методу. Для підгруп злоякісні пухлини легень та гнійні захворювання легень частота НКГБ виявилася практично однаковою та рівною 3,4% та 3,6% відповідно ($p = 0,96$).

У основній групі стосовно групи порівняння вдалося значно зменшити число НКГБ при гнійних захворюваннях легень у 4,52 ($p = 0,03$) разу, при розширених та комбінованих ПЕ в 3,14 ($p = 0,002$) та у 4,7 ($p = 0,01$) разу відповідно. При раку легень зниження частоти НКГБ для підгруп з ТЗ та N2-3 склало в 3,23 ($p = 0,03$) та 3,74 ($p = 0,01$) рази відповідно.

Позитивний ефект від застосування ФКП було досягнуто за рахунок мінімізації ризиків, які сприятимуть розвитку НКГБ. ФКП дозволила повністю герметизувати мікродефекти проникаючого шва бронха за рахунок щільного надійного склеювання з рановою поверхнею, які є воротами для інфекційних агентів, що знаходяться як ендобронхіально, так і перибронхіально.

З огляду на те, що загоєння кукси відбувається перибронхіально, компоненти, що містяться у ФКП, дозволяли прискорити цей процес за

рахунок проростання упорядкованих сполучнотканинних волокон та раннього ангіонеогенезу. Пластина, укріплена на культі у вигляді муфти, формувала капсулу яка постачається кров'ю, що сприяло прискоренню проліферації рубцевої тканини перибронхіально та перешкоджало прорізуванню швів ГБ навіть при важких патологічних змінах в його стінці.

Післяопераційна летальність поміж усіх оперованих хворих, включених у дослідження, склала 14,4% ($n = 15$). Основними причинами її були гостра серцево-судинна недостатність ($n = 6$), гнійно-септичні ускладнення ($n = 4$), тромбоемболія легеневої артерії ($n = 2$), гостра дихальна недостатність ($n = 3$).

При аналізі летальності у післяопераційний період було відзначено високу значимість наявності у оперованих НКГБ. Особливо це було виражено у оперованих групи порівняння. Відсоток смертей, які були пов'язані з розвитком у післяопераційний період НКГБ, у групі порівняння склав 35,2%. При цьому у основній групі відзначено зменшення відсотка смертей, пов'язаних із НКГБ до 5,88% ($p = 0,022$), що пояснюється початком використання запропонованої методики фотодинамічної ендоскопічної бронхосаніції та ФКП.

З метою підтвердження позитивного ефекту, який надає запропонована комбінована методика ендобронхіальної санації у основній групі на процеси загоєння культі ГБ, були проведені гістологічні дослідження культі ГБ результати якого наведені вище.

На підставі морфометричного аналізу зроблені висновки за те, що процес регенерації у оперованих основної групи проходив у більш короткі терміни, ніж при використанні стандартної методики ($p < 0,01$). До 6 діб спостерігалось зменшення гостроти запалення, яке мало схожу картину в досліджуваних групах. У основній групі відзначався швидке наростання волокнистих елементів сполучної тканини. Фібробласти формували правильно розташовані сполучнотканинні волокна на базі екзогенних волокон пластини в групі ФКП вже з 10 доби після операції. У цей же термін у оперованих групи порівняння зона операції містила ділянки грануляційної

тканини з розвитком молодшої сполучної тканини без формування волокнистих структур безперервного характеру.

Важливим моментом структурних перетворень у зоні кукси бронха у оперованих основної групи був активний ріст зрілих кровоносних судин разом з волокнами сполучної тканини на 9-14 добу після операції, що дозволяло забезпечити достатній рівень обміну речовин в зоні операції. Ознаки формування кровоносних судин при використанні традиційного методу формування кукси спостерігалися лише через 15 діб після ПЕ.

Таким чином, отримані результати засновані на профілактичному впливі фотодинамічних бронхосанаций та застосовуваного методу з ФКП на фактори ризику розвитку НКГБ. Прискорення регенеративних процесів в зоні кукси ГБ, формування фіброзної капсули на основі штучних волокон колагенової пластини та раннє формування зрілих кровоносних судин у зоні кукси, що забезпечують її кровопостачання підтверджено післяопераційним гістологічним дослідженням. В результаті дослідження методик формування кукси ГБ показано, що при використанні загальноприйнятої техніки формування кукси бронха після ПЕ та РЛ НКГБ формується в 9,8% випадків.

Застосування ендобронхіальних бронхосанаций та ФКП інтраопераційно у пацієнтів основної групи дозволило знизити частоту первинної НКГБ до 3,4% після ПЕ, виконаних з приводу злоякісних пухлин легень, гнійних захворювань легень, вад розвитку легень ($p = 0,004$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування й пропозиції практичного вирішення наукового завдання – покращення результатів комплексного хірургічного лікування хворих із легеневиими захворюваннями, шляхом оптимізації лікувально-діагностичного алгоритму, з проведенням передопераційної ендоскопічної бронхіальної санації, вдосконаленням способу формування кукси бронха.

1. При виконанні резекцій легень та пульмонекомій без проведення ендобронхіальних санацій та додаткового зміцнення кукси головного бронха частота неспроможності кукси головного бронха склала 9,8%. При гнійних захворюваннях легень частота недостатності кукси головного бронха досягала 16,9%, що перевищувало рівень при злоякісних пухлинах легень (9,5%) в 1,8 рази, $p = 0,05$.
2. Встановлені найширші піки оптичного поглинання у метиленового синього, що мають три зони максимального поглинання - в ультрафіолетовій та зеленій частинах спектрального діапазону (200-320 нм, 390-430 нм) і червоній (530-700 нм).
3. Встановлено, що для проведення протимікробної ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації можна використовувати джерела світлового випромінювання червоної ($\lambda = 0,59 - 0,76$ мкм), зеленої ($\lambda = 0,49 - 0,56$ мкм) та синьої ($\lambda = 0,01 - 0,4$ мкм) частин спектральних діапазонів у комбінації з барвниками-фотосенсибілізаторами, що мають піки оптичного поглинання у відповідних діапазонах. Максимальна бактерицидна дія відмічена при поєднанні ефектів метиленового синього (мінімальна активна концентрація розчину 0,04%) та видимого світлодіодного (лазерного) випромінювання (доза випромінювання 7,2 Дж).

4. Застосування фібрин-колагенової пластини при формуванні кукси головного бронха дозволило зменшити частоту виникнення первинної недостатності кукси головного бронха з 9,8% до 3,4%.
5. В результаті застосування розробленого методу протимікробної ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації та використання фібрин-колагенової пластини з метою профілактики недостатності кукси головного бронха у пацієнтів після пульмонектомій та резекцій легень відзначено зниження цього ускладнення у 3,8 разу в співставленні з групою порівняння (3,4% та 16,9% відповідно). Застосування комплексної методики профілактики неспроможності кукси бронха дозволило зменшити частоту даного ускладнення при розширених пневмонектоміях у 3,6 разу у співставленні з групою порівняння (3,3% та 12% відповідно), а при комбінованих - у 5 разу (3,5% та 17,4%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою профілактики післяопераційних ускладнень, найбільш тяжкі з яких є формування НКГБ рекомендується застосування ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації з використанням джерел світлового випромінювання червоної, зеленої та синьої частин спектрального діапазонів у комбінації з барвниками-фотосенсибілізаторами, що мають піки оптичного поглинання у відповідних діапазонах.
2. У якості барвника-фотосенсибілізатора рекомендується застосування метиленового синього та видимого світлодіодного випромінювання у якого відмічена максимальна бактерицидна дія при поєднанні ефектів.
3. Проведення ендоскопічної фотодинамічної бронхосанації рекомендується за наступним алгоритмом: після евакуації патологічного вмісту з трахеобронхіального дерева (ТБД) за допомогою фібробронхоскопу хворому що знаходився у положенні на боці у ТБД вводиться через катетер проведений через канал ендоскопу, вводилося 10 – 15 мл. розчину 0,04% метиленового синього з експозицією у 12 хвилин. Після чого у ТБД вводяться кварцові світловоди, що мають на кінці форму сфери і опромінення проводиться когерентним монохроматичним розфокусованим лазерним променем, довжиною хвилі 632,8нм із потужністю на кінці світловоду у 12мВт. Доза опромінення становить 7,2Дж, при тривалості опромінення 6 хв. Кількість процедур до 4-6 разів, щодня.
4. Застосування фібрин-колагенової пластини при формуванні кукси головного бронха, рекомендується у такій послідовності: прошивання ГБ апаратним швом з додатковим накладанням

вузлових швів атравматичною голкою та подальше накриття
кукси ФКП 2,5×3см у вигляді муфти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксарин АА. Средняя лобэктомия при немелкоклеточном раке легкого: эффективность и отдаленные результаты. Московский хирургический журнал. 2016;2(48):28–33.
2. Багров ВА, Рябов АВ, Пикин ОВ. Причины и последствия конверсий при торакоскопических анатомических резекциях легких. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(3):11-16; doi: 10.17116/onkolog20176311-16
3. Богомолова НС. Роль микробиологического мониторинга и лекарственного анамнеза в эффективности антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии инфекционных осложнений после реконструктивных оперативных вмешательств. Анестезиология и реаниматология. 2015;60(2):20-26.
4. Бойко ВВ, Краснояружський АГ, Грома ВГ, Кріцак ВВ. Лечение воспалительных осложнений после пульмонэктомий и резекций легкого. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2017;1:3–13.
5. Бойко ВВ, Краснояружський АГ, Кріцак ВВ. Выбор фотосенсибилизатора и параметров светового излучения для проведения эндоскопической эндобронхиальной фотодинамической терапии. Міжнародний медичний журнал. 2017;2(90):28-31
6. Бойко ВВ, Краснояружський АГ, Кріцак ВВ. Предоперационная эндобронхиальная санация как подготовка к торакальным вмешательствам. Хабарлары. Республика Казахстан. 2017;1(319):208-213.
7. Бойко ВВ, Кріцак ВВ, Краснояружський АГ, Грома ВГ, Мінухін ДВ, Євтушенко ДО. Шляхи підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з новоутвореннями легень. Клінічна хірургія. 2018; 12(85):5-8.

8. Бойко ВВ, Флорикян АК, Авдосьев ЮВ. Гнойные заболевания легких и плевры. Х.: Прапор. 2007:576.
9. Бойко ВВ., Краснояружський АГ, Грома ВГ, Кріцак В.В. Оцінка ефективності ендоскопічної бронхіальної санації у хворих, оперованих з приводу новоутворень легень. Медицина неотложных состояний. 2017; 2(81):117-123.
10. Бойко ВВ., Краснояружський АГ, Кріцак ВВ. Профілактика неспроможності кукси бронха після пневмонектомії. Медицина сьогодні і завтра. 2016; 4(73):55-60.
11. Бойков ИВ, Железняк ИС, Ипатов ВВ. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в обследовании больных раком легкого: диагностика, стадирование, контроль лечения. Практическая пульмонология. 2017;3;82-88.
12. Бородина МА. Кардиогемодинамические расстройства при хронических обструктивных заболеваниях легких. Вестник медицинского стоматологического института. 2017;2 (41):38–44.
13. Бурова ЄД. Чутливість до антимікробних хіміотерапевтичних препаратів штамів *Streptococcus β-haemolyticus*, ізольованих від пацієнтів на гострий тонзилофарингіт. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2014;22:167-169.
14. Васильєв НЕ, Васильєв АП. Антимікробна фотодинамічна терапія. Лазерна медицина. 2002;6(4):32-38.
15. Вовк ІМ, Назарчук ОА, Бобир ВВ, Прокопчук ЗМ. (2018). Влив антисептика декаметоксину на набуту фагорезистентність клінічних штамів *Pseudomonas aeruginosa*. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук. - практ. конф. з міжнародною участю, 29.01.2018. Чернівці. 2018:45-51.
16. Гельфанд БР. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. "Издательство Медицинское

- информационное агентство". 2016:176; ISBN: 5894819822
ISBN-13(EAN): 9785894819822
17. Глазовская ЛС. Оценка эффективности деколонизации назального носительства *Staphylococcus aureus* у медицинского персонала. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016;3:35-40; <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-35-40>
 18. Гостев ВВ. Молекулярные механизмы снижения чувствительности к цефтаролину метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus*. Антибиотики и химиотерапия. 2016;61(9-10):17-21.
 19. Деклараційний патент на корисну модель № 121397 від 11.12.2017, Спосіб профілактики неспроможності кукси бронха після пневмонектомії / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03444; заявл. 10.04.2017.
 20. Деклараційний патент на корисну модель № 121399 від 11.12.2017, Спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03488; заявл. 10.04.2017.
 21. Дмитренко ОА. Токсины золотистого стафилококка и их токсоиды: роль в патогенезе и профилактике стафилококковой инфекции. Молекулярная медицина. 2016;14(4):10-19; DOI: <https://doi.org/None>; SSN 1728-2918 // eISSN 2499-9490;
 22. Дуглав ЕА. Прогноз первичной несостоятельности культи главного бронха у больных, перенесших пневмонэктомию: автореферат на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Казань. 2012:24.
 23. Дужий ІД. Труднощі діагностики хвороб плеври. Суми: Мрія-1. 2008:560.

24. Душко НЕ. Лечение постпневмонэктомических бронхиальных свищей в торакальной онкохирургии: обзор литературы и собственный опыт. Опухоли органов грудной полости. 2015;2:18-25.
25. Жихарев ВА. Связь волевической поддержки с развитием острой послеоперационной дыхательной недостаточности после торакальных онкологических операций. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(5):99-100.
26. Жорняк ОІ, Дівінські ДМ, Стукан ОК, Жорняк ПВ. Дослідження впливу білкового навантаження на антимікробну активність антисептичних препаратів. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. 2018;22(2):245-247.
27. Жорняк ОІ, Жорняк ПВ, Осадчук НІ. Щодо антимікробної активності таблетованих антисептичних лікарських препаратів. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук. - практ. конф. з міжнародною участю. 29 січня. 2018 р. Чернівці: БДМУ. 2018:19-26.
28. Земко ВЮ. Структура возбудителей вентилятор - ассоциированной пневмонии и их чувствительность к антибиотикам в отделении реанимации и интенсивной терапии. МОЛОДЕЖЬ, НАУКА, 114 МЕДИЦИНА. Материалы 62-ой Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием с проведением открытого конкурса на лучшую студенческую научную работу. 2016:169-171.
29. Зырянов СК. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения. Антибиотики и химиотерапия. 2017;62(7-8)69-79.
30. Интенсивная терапия в пульмонологии: Монография / под ред. С.Н. Авдеева. Т.1. – М.: Атмосфера - 2014. – 304 с.; ISBN: 978-5-902123-52-1
31. Кароли НА. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и

- хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(9):39–47; <https://doi.org/10.18087/cardio.2485>
32. Кесаев ОШ. Хирургическое лечение бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомий: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва 2014:183.
33. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66.
34. Кононец ПВ. Торакоскопическая пневмонэктомия при раке. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2017;5(2)6-13.
35. Кордон ЮВ, Колодій СА. Дослідження чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук. - практ. конф. з міжнародною участю. 29.01.2018. Чернівці. 2018:78-83.
36. Королёв БА. Эффективность адсорбирующего раневого покрытия в профилактике недостаточности культи главного бронха. Анналы хирургии. 2010;1:20–26
37. Коротин ДП. Метод хирургической профилактики недостаточности культи главного бронха с использованием фибрин-коллагеновой пластины. Клиническая медицина. 2011;1:61-66.
38. Котив БН, Дзидзава ИИ, Попов ВА, Кузнецов ИМ. Хирургическое лечение рака легкого у пациентов с низкими функциональными резервами системы дыхания и кровообращения. Вестник российской военномедицинской академии. 2016;2(54):241-246.
39. Котляров ПМ, Сергеев НИ, Ребрикова ВА. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(6):5-13; <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-6-5-13>

- 40.Кріцак ВВ. Ускладнення після пневмонектомій та методи їх профілактики і лікування. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;2(75):115-121
- 41.Кузьков ВВ. Послеоперационные дыхательные осложнения и ОРДС легче предупредить, чем лечить. Анестезиология и реаниматология. 2016;61(6):461-468; <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-6-461-468>;
- 42.Левченко ЕВ, Левченко НЕ, Ергян СМ, Барчук АС, Лемехов ВГ. Непосредственные результаты бронхопластических операций в хирургии злокачественных новообразований легкого. Вопросы онкологии. 2016;1:91-95.
- 43.Левченко НЕ. Совершенствование бронхопластических операций в хирургии злокачественных новообразований легкого. Сборник научных трудов молодых ученых. - М. 2016:42-45.
- 44.Лищенко ВВ. Система профилактики несостоятельности культи бронха и бронхиальных свищей после пневмонэктомии. Военная медицина. 2010;4:140.
- 45.Лукомский ГИ, Шулутко МЛ, Виннер МГ, Овчинников АА. Бронхопьюмонэктомия. - М.: Медицина. 2003:230.
- 46.Назарчук ОА, Стародуб АІ, Римша ОВ, Стародуб ВА, Колодій СА. Характеристика етіологічної структури та чутливості до антибіотиків, антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у дітей з критичними станами. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, 2018;22(2):311-317; DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-16;
- 47.Назыров ФГ, Худайбергенов ШН, Пахомов ГЛ. Особенности лечебной тактики у пациентов с бронхоплевральными свищами после пневмонэктомии. Хирургия. Восточная Европа. 2012;3(3):131-132.
- 48.Нефёдова АВ. Применение ультразвукового метода для диагностики дыхательной патологии у больных хирургического профиля в раннем

- послеоперационном периоде. Лучевая диагностика и терапия. 2017;3(8):105-109.
- 49.Новиков ВА. Ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей при острой дыхательной недостаточности, вызванной пневмонией, у онкогематологических больных. Анестезиология и реаниматология. 2016;61(3):183-189.
 - 50.Павлюк СВ. Вивчення властивостей сучасних антисептиків та антибіотиків. Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності: матеріали наук. - практ. конф. з міжнародною участю. Чернівці. 2018:52-53.
 - 51.Палій ГК, Павлюк СВ, Дудар АО, Палій ДВ. Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів, Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "European biomedical young scientists conference NMAPE". 19-21 квітня 2018 р. Київ. 2018:37-42.
 - 52.Пахомов ГЛ, Хаялиев РЯ, Равшанов МХ. Тактика лечения осложнения после пневмонэктомии. Молодой ученый. 2015;7:3-9.
 - 53.Пирумян АА. Эффективность применения неинвазивной искусственной вентиляции легких при паренхиматозной дыхательной недостаточности, обусловленной внегоспитальной пневмонией. Материалы IV съезда анестезиологов-реаниматологов Забайкалья сборник научных трудов. ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия". 2017:120-121
 - 54.Пищик ВГ, Коваленко АИ, Зинченко ЕИ. Первый опыт применения флюоресценции с индоцианином зеленым для определения сегментарных границ при торакоскопических сегментэктомиях. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2017;176(4):75-82.
 - 55.Пищик ВГ, Коваленко АИ, Зинченко ЕИ. Торакоскопическая сегментэктомия с использованием ICG-флюоресценции у пациента с

- периферическим раком легкого: описание клинического случая. Клиническая больница 2016;4(18):14-21.
- 56.Превар АП, Крижановська АВ, Радіонов ВО, Мруг ВМ. Аналіз моніторингового дослідження антибіотикочутливості клінічних штамів мікроорганізмів, виділених з осередків гнійно-запальних процесів м'яких тканин. Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. 2018;22(2):285-288.
 - 57.Прохоров АВ. Гнойно-септические осложнения в онкоторакальной хирургии. Хирургия. Восточная Европа. 2012;3(3):137-138.
 - 58.Проценко АВ. Факторы, влияющие на частоту развития бронхиального свища после пульмонэктомии. Онкология. 2007;4:361–364.
 - 59.Радіонов БВ, Калабуха ІА, Савенков ЮФ. Оперативно-технічні критерії підвищення ефективності хірургічного лікування легеневої патології (методичний посібник для лікарів). Київ. 2009:35.
 - 60.Радіонов БВ, Савенков ЮФ, Мельник ВМ. Підвищення ефективності трансстернальної оклюзії кукси головного бронху після пневмонектомії у хворих з бронхо-легеневою патологією. Укр. пульмонолог. журнал. 1998;2:56-59.
 - 61.Решетов АВ. Хирургическая профилактика бронхиальных свищей после пневмонэктомии. Вестн. хирургии. 2010;5:83–87.
 - 62.Романов АВ. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013- 2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):57-62.
 - 63.Свіжак ВК, Черноус ВО. Дейнека СЄ. Вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 5-карбальдегідів на їх антимікробну активність. Буковинський медичний вісник. 2017;1(81):126-131.

- 64.Серебряков ВС. Оценка факторов риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с онкологической патологией. Лечащий врач. 2018;1:67-74.
- 65.Синев ЕН, Чичеватов ДА, Горшенев АН. Профилактика бронхоплевральных свищей с применением лоскута диафрагмы: анализ 10-летнего опыта / Материалы II международного конгресса «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». - СПб. 2012:365-367.
- 66.Соколов ВВ, Соколов ДВ, Пирогов СС. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы). Медицинский совет. 2016;15:62-66; <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-62-66>;
- 67.Соловьева ЕП. Факторы эффективности лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):76–89; <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-76-89>;
- 68.Татур АА. Эмпиемы плевры: учеб.-метод. Пособие. Минск: БГМУ. 2014:56; ISBN 978-985-567-065-1;
- 69.Фаустова МО, Назарчук ОА, Ананьева ММ. Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2017;2(58):58-60.
- 70.Фунлоэр ИС. Профилактика несостоятельности культи бронха путем плевризации париетальной плеврой. Вестник КРСУ. 2011;11(3):154–156.
- 71.Хохлова ОЕ. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2018;64(1):121-125; ISSN: 0507-3758;
- 72.Хохлова ОЕ. Молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) - возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у онкологических больных. Журнал

- микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017;6:15-20;
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-6-15-20>;
- 73.Хрупкин ВИ, Гостищев ВК, Золотарев ДВ. Торакоскопические методы в комплексном лечении неспецифической эмпиемы плевры и гнойно-деструктивных заболеваний легких. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2014;10:15-20.
- 74.Черненькая ТВ. Чувствительность к антибактериальным препаратам метициллинрезистентных стафилококков, выделенных от пациентов стационара скорой медицинской помощи. Медицинский алфавит. 2017;1(7):32-35.
- 75.Чичеватов ДА. Диафрагмальный и сальниковый лоскуты в грудной хирургии. СПб.: Элби. 2013:928; ISBN: 978-5-91322-031-8;
- 76.Чичеватов ДА. Прогноз, профилактика и лечение гнойных бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомий: автореферат на соискание ученой степени доктора мед. наук. Саратов. 2007:35.
- 77.Чучалин АГ. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Терапевтический архив. 2016;3:4-12.
- 78.Чучалина АГ. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра. 2013:872; ISBN 978-5-98216-076-8;
- 79.Яблонский ПК. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2014:160; ISBN 978-5-9704-3212-9;
- 80.Abe J, Hasumi T. Fatal broncho-pulmonary artery fistula after lobectomy for lung cancer. Surg Case Rep. 2015;9:29-34; Published online 2015 Sep 4. doi: 10.1093/jscr/rjv110; PMCID: PMC4559760; PMID: 26341785
- 81.Aguayo-Reyes A. Molecular basis of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*. Revista Chilena De Infectologia. 2018;35(1):7-14; ISSN 0716-1018. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100007>;

- 82.Ahmad T, Ahmed SW. Thoracoscopic evacuation of retained post-traumatic hemothorax. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013;23:234-236; PMID: 23458055;
- 83.Aires-De-Sousa M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. *Clinical Microbiology and Infection.* 2017;23(6):373-380; PMID: 27851997; DOI: 10.1016/j.cmi.2016.11.002;
- 84.Akram Traibi, Madalina Grigoriou, Celia Boulitrop. Predictive factors for complications of anatomical pulmonary segmentectomies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):838–844; DOI: 10.1093/icvts/ivt292;
- 85.Akulian J, Pathak V, Lessne M. A novel approach to endobronchial closure of a bronchial pleural fistula. / et al. // *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):697-699.
- 86.Alberg AJ. Epidemiology of lung cancer. Murray and Nadel's. *Textbook of Respiratory Medicine.* 2016;2:927-939; doi: 10.1378/chest.12-2345; PMCID: PMC4694610; PMID: 23649439;
- 87.Andolfi M, Potenza R. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3329-3337; doi: 10.21037/jtd.2016.11.81; PMCID: PMC5179455; PMID: 28066614;
- 88.Andrade H. Single-port right upper lobe sleeve lobectomy for a typical carcinoid tumour. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24:315–316; PMID: 27677878; DOI: 10.1093/icvts/ivw323;
- 89.Ardui S. Single molecule real-time (SMRT) sequencing comes of age: applications and utilities for medical diagnostics. *Nucleic Acids Research.* 2018;46(5):2159-2168; doi: 10.1093/nar/gky066; PMCID: PMC5861413; PMID: 29401301;
- 90.Asadollahi P. Distribution of the most prevalent spa types among clinical isolates of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* around the world: a review. *Frontiers in Microbiology.* 2018;9(163):1-16.
- 91.Augustin F, Maier H. Extended minimally invasive lung resections: VATS bilobectomy, bronchoplasty, and pneumonectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;2(2)89-96; <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1345-4>;

92. Augustin F, Maier HT, Weissenbacher A. Causes, predictors and consequences of conversion from VATS to open lung lobectomy. *Surg. Endosc.* 2016;30(6):2415-2421; PMID: 26335073; DOI: 10.1007/s00464-015-4492-3;
93. Ayalp K, Kaba E, Demirhan Ö. A late visceral hernia after diaphragmatic flap coverage of the bronchial stump. 2015;7(7)198-200; doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.11; PMCID: PMC4522486; PMID: 26380752;
94. Azar FE, Azami-Aghdash S, Cost-effectiveness of lung cancer screening and treatment methods: a systematic review of systematic reviews. *BMC Health Services Research.* 2017;17:413; doi: 10.1186/s12913-017-2374-1; PMCID: PMC5477275; PMID: 28629461;
95. Bassetti M. Characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and predictors of early and late mortality. *PLoS One.* 2017;12(2):1-11; doi: 10.1371/journal.pone.0170236; PMCID: PMC5289427; PMID: 28152067;
96. Baste JM, Haddad L, Melki J. Anterior subcarinal node dissection on the left side using video thoracoscopy: an easier technique. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4)99-101; PMID: 25841862; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.078;
97. Berna P. Use of the thoracodorsal artery perforator flap for bronchial reinforcement in patients with previous posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93: 1743–1745; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.12.005>;
98. Birdas TJ, Morad MH. Risk factors for bronchopleural fistula after right pneumonectomy: does eliminating the stump diverticulum provide protection. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1336-1342; PMID: 22045468; DOI: 10.1245/s10434-011-2119-z
99. Bischoff G, Muehling B New treatment concept for bronchial stump insufficiency. / Bischoff, L. Sunder-Plassmann. // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58(3)169-174; PMID: 20376728; DOI: 10.1055/s-0029-1240780;

100. Blandin KS, Crosbie PA. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017;7(9):170-179; doi: 10.1098/rsob.170070; PMCID: PMC5627048; PMID: 28878044;
101. Blasberg JD, Seder CW, Leverson G. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: Current Practice Patterns and Predictors of Adoption. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;102(6):1854-1862; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.030 PMID: 27592603;
102. Boboccea AC, Paleru C. Videomediastinoscopic transcervical approach of postpneumonectomy left main bronchial fistula. *Pneumologia.* 2012;61(1):44-47; PMID: 22545489;
103. Botianu AM. Modified thoraco-mediastinal plication (Andrews thoracoplasty) for post-pneumonectomy empyema: experience with 30 consecutive cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:173–178; doi: 10.1093/icvts/ivs437; PMCID: PMC3548523; PMID: 23129718;
104. Burstein HJ. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin. Oncol.* 2017;35(12):1341-1367; PMID: 28148207; DOI: 10.1200/JCO.2016.71.5292;
105. Burstein HJ. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J.Clin. Oncol.* 2017;35(12):1341-1367; PMID: 28148207; DOI: 10.1200/JCO.2016.71.5292;
106. Cardillo G, Carbone L. The rationale for treatment of postresectional bronchopleural fistula: analysis of 52 patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(1):251-257; PMID: 26024752; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.014;
107. Chen YB. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. 2012;98:751–755; PMID: 23389362; DOI: 10.1700/1217.13499

108. Crosbie PA. Circulating tumor cells detected in the tumor-draining pulmonary vein are associated with disease recurrence after surgical resection of NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1793–1797.
109. D’Andrilli A, Ibrahim M. Transdiaphragmatic harvesting of the omentum through thoracotomy for bronchial stump reinforcement. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88(1): 212—215; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.04.025>;
110. De Perrot M. Use of the posterior pericardium to cover the bronchial stump after right extrapleural pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(2):706-708; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.048;
111. Decaluwé H. Central tumour location should be considered when comparing N1 upstaging between thoracoscopic and open surgery for clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;27:16-21; PMID: 26819286; DOI: 10.1093/ejcts/ezv489;
112. DePew ZS, Wigle D, Mullon JJ. Feasibility and safety of outpatient medical thoracoscopy at a large tertiary medical center: a collaborative medical-surgical initiative. *Chest.* 2014;146:398-405; PMID: 24577099; DOI: 10.1378/chest.13-2113;
113. Di Maio M, Perrone F, Deschamps C, Rocco GA. Meta-analysis of the impact of bronchial stump coverage on the risk of bronchopleural fistula after pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(2)196-200; PMID: 25342849; DOI: 10.1093/ejcts/ezu381;
114. Du L. Immunotherapy in lung cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2017;31(1):131-141.
115. Fiorelli A, Frongillo E, Santini M. Bronchopleural fistula closed with cellulose patch and fibrin glue. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(7):880-883; <https://doi.org/10.1177/0218492315577725>;
116. Galetta D, Solli P, Borri A. Bilobectomy for lung cancer: Analysis of indications, postoperative results and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg.*

- 2012;93:251–257; PMID: 22112798;
DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.086;
117. Giovannetti R. Tailored stent for bronchial stump fistula closure and omentoplasty for infection control: a combined approach with low morbidity. *Tumori*. 2014;100(4):157-159; <https://doi.org/10.1700/1636.17938>;
 118. Gomez-Caro A, Roca-Calvo MJ. The approach of the fused fissure with fissureless technique decreases the incidence of persistent air leak after lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:203–208; PMID: 17175163; DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.11.030;
 119. Gomez-de-Antonio D, Zurita M, Santos M. Stem cells and bronchial stump healing. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2010;140(6):1397-1401; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.009>;
 120. Gono K. An introduction to high-resolution endoscopy and narrowband imaging. In *Comprehensive Atlas of High-Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. Blackwell Publishing Ltd. 2017:7-15; DOI: 10.1002/9781118705940.ch2;
 121. Goto T, Hirotsu Y. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget*. 2017;19(8):31133-31143; doi: 10.18632/oncotarget.16096; PMCID: PMC5458195; PMID: 28415711
 122. Hamblin MR. *Imaging in Photodynamic Therapy*. CRC Press. 2017:479; doi: 10.1021/cr900300p; PMCID: PMC2896821; PMID: 20353192;
 123. Han KN. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgical (VATS) segmentectomy with preoperative dual localization: right upper lobe wedge resection and left upper lobe upper division segmentectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2016;5:147–150; doi: 10.21037/acs.2016.03.06; PMCID: PMC4827403; PMID: 27134843;
 124. Haruaki Hino, Tomohiro Murakawa, Kazuhiro Nagayama, Jun Nakajima Bronchopleural fistula after lower lobectomy of the right lung

- following thoracic endovascular aortic repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(5):655–657; doi: 10.1093/icvts/ivs004; PMID: PMC3329294; PMID: 22286598;
125. Haruki T, Miwa K, Araki K. Distribution and prevalence of locoregional recurrence after video-assisted thoracoscopic surgery for primary lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;10:39-45; PMID: 26258471; DOI: 10.1055/s-0035-1550231;
 126. Hong Seok Jang, Seong Kwon Moon. Preliminary results of tomotherapy for treatment of inoperable recurrent non-small cell lung cancer at bronchial stump site after right pneumonectomy. *Contemp Oncol (Pozn).* – 2015;19(1):60–71; doi: 10.5114/wo.2015.48179; PMID: PMC4507888; PMID: 26199573;
 127. Hryniewicz MM. Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) – a more common problem than expected. *Journal of Medical Microbiology.* 2017;6:1367–1373; PMID: 28893360; DOI: 10.1099/jmm.0.000585;
 128. Ibrahim M, Pindozzi F. Intraoperative bronchial stump air leak control by Progel® application after pulmonary lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;4:78-83; PMID: 26541960; DOI: 10.1093/icvts/ivv307;
 129. Igawa S. Impact of PD-L1 Expression in Patients with Surgically Resected Non-SmallCell Lung Cancer. *Oncology (Switzerland).* 2017;92(5)283-290; PMID: 28222447; DOI: 10.1159/000458412;
 130. Jabłoński S, Brocki M. Pericardial flap: an effective method of surgical repair of late post-pneumonectomy fistula. / M. Wawrzycki, P. Klejszmit et al. // *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(5):560-566; DOI: 10.1089/sur.2012.194;
 131. Jacobsen MM, Silverstein SC. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. *Lung Cancer.* 2017;112:156-164; PMID: 29191588; DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.011;

132. Jahangeer S. Phrenic nerve block as a novel adjunct to the local treatment of bronchopleural fistula. *J Surg Case Rep.* 2012;6(2):68-75; doi: 10.1093/jscr/2012.6.2; PMCID: PMC3862593; PMID: 24960671
133. Jang HS. Preliminary results of tomotherapy for treatment of inoperable recurrent non-small cell lung cancer at bronchial stump site after right pneumonectomy. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(1):60-71; doi: 10.5114/wo.2015.48179; PMCID: PMC4507888; PMID: 26199573;
134. Jiang WY, Liao YD, Application of pedicled aortic adventitia flap in the reinforcement of bronchial stump or bronchial anastomotic stoma closure in left pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):351-353; DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.02.007>;
135. Jin YX, Zhang Y, Duan L, Yang Y. Surgical treatment of bronchiectasis: a retrospective observational study of 260 patients. *Int J Surg.* 2014;12(10):1050-1054; doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.11; PMCID: PMC3698249; PMID: 23825752;
136. Kambayashi T, Tottori H, Hasegawa I. Computed tomography (CT) assessment of the postoperative change of pericardial fat pad used in pulmonary surgery. *Kyobu Geka.* 2014;67(9):789-792.
137. Keyzer C, Corbusier F. FDG uptake at the bronchial stump after curative lobectomy for non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;28:29-33; <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3234-z>;
138. Kim AW, Faber LP, Bilobectomy for non-small cell lung cancer: a search for clinical factors that may affect perioperative morbidity and long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:606–611; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.044 PMID: 19709677;
139. Krassas A, Grima R, Bagan P. Current indications and results for thoracoplasty and intrathoracic muscle transposition. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010;1(37):1215-1220; PMID: 20060734; DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.11.049;

140. Kritsak V, Ponomarova K, Minukhin D. Preoperative endobronchial sanitation as preparation for thoracic interventions. *Eureka Health Sciences*. 2020;2:5-9; DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001188;
141. Kuhtin O, Kenanidis T, Haas V. Differential treatment strategy of pleural empyema in a post-pneumonectomy cavity. *Pneumologie*. 2015;69(8):463-468.
142. Lee YH, Yang HM. Transection of a Coopdech bronchial blocker tip during bronchial resection for right upper lobectomy: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(3):287-291; doi: 10.4097/kjae.2015.68.3.287; PMCID: PMC4452674; PMID: 26045933;
143. Li S, Fan J, Zhou J, Ren Y. Residual disease at the bronchial stump is positively associated with the risk of bronchopleural fistula in patients undergoing lung cancer surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;27:59-64; doi: 10.1093/icvts/ivv327; PMCID: PMC4986554; PMID: 26614527;
144. Liewellyn-Bennett R. Prophylactic flap coverage and the incidence of bronchopleural fistulae after pneumonectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16(5):681-685; doi: 10.1093/icvts/ivt002; PMCID: PMC3630421; PMID: 23357525;
145. Liontop P, Santana-Rodríguez. Stem cells protect the bronchial stump in rat, increasing Sox6, Col2a1, and Agc1 expression. *Lung*. 2014;192(3):441-448; DOI:10.1007/s00408-014-9569-6;
146. Liu Z, Zhang Y. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):69-72; DOI: 10.4103/0973-1482.147731;
147. Marret E, Miled F. Risk and protective factors for major complications after pneumonectomy for lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(6):936–939; DOI: 10.1510/icvts.2009.231621; PMID: 20479075;

148. McMillan RR, Berger A. Thirty-day mortality underestimates the risk of early death after major resections for thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(5):1769–1774; PMID: 25200731; PMCID: PMC4410352; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.06.024;
149. Medbery RL. Nodal upstaging is more common with thoracotomy than with VATS during lobectomy for early-stage lung cancer: an analysis from the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol.* 2016;11:222–233; PMID: 26792589; PMCID: PMC4729646; DOI: 10.1016/j.jtho.2015.10.007;
150. Michael A Wait, Daniel L Beckles, Michelle Paul Thoracoscopic management of empyema thoracis. *J Minim Access Surg.* 2007;3(4):141–148; doi: 10.4103/0972-9941.38908; PMCID: PMC2749197; PMID: 19789675;
151. Mohajeri G, Omid M, Melali H. Bronchial stump closure with amniotic membrane in animal model. *J Res Med Sci.* 2014;19(3):211–214; PMCID: PMC4061641; PMID: 24949027;
152. Park CH. Comparative effectiveness and safety of pre-operative lung localization for pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2016;151:316–328.
153. Park JS, Eom JS. Use of a serratus anterior musculocutaneous flap for surgical obliteration of a bronchopleural fistula. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(5):569–574; PMID: 25636324; DOI: 10.1093/icvts/ivv005;
154. Paul E. Van Schil, Jeroen M. Hendriks, Patrick Lauwers. Focus on treatment complications and optimal management surgery. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(3):181–186.
155. Peng Zhang, Chao Jiang, Wenxin He. Completion pneumonectomy for lung cancer treatment: early and long term outcomes. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:107; doi: 10.1186/1749-8090-7-107; PMCID: PMC3493293; PMID: 23046489;
156. Perentes JY, Abdelnour-Berchtold E. Vacuum-assisted closure device for the management of infected postpneumonectomy chest cavities. 2015;149(3):745–750; PMID: 25454910; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.052;

157. Petrella F, Spaggiari L, Acocella F. Airway fistula closure after stemcell infusion. *New Engl. J. Med.* 2015;372(1):96-97; PMID: 25551543; DOI: 10.1056/NEJMc1411374;
158. Qadri SS, Jarvis M, Ariyaratnam P. Could Thoracoscore predict postoperative mortality in patients undergoing pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):864–869; PMID: 24212768; DOI: 10.1093/ejcts/ezt517;
159. Qu J, Chen G, Xie B, Ding J, Jiang G. Progressive chest wall bleeding caused by bronchial stump nails after lobectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(1):77-79; DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0034-1378190](http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1378190). ISSN 0171-6425;
160. Rakesh K. Chawla, Arun Madan. Bronchoscopic management of bronchopleural fistula with intrabronchial instillation of glue (N-butyl cyanoacrylate). *Lung India.* 2012;29(1)11–14; doi: 10.4103/0970-2113.92350; PMCID: PMC3276025; PMID: 22345907;
161. Raymond U. Osarogiagbon, Thomas A. D’Amico. Improving lung cancer outcomes by improving the quality of surgical care. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(4):424–431; doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.01;
162. Romaszko A. Lung Cancer and Multiple Neoplasms: A Retrospective Analysis. *Adv Exp Med Biol.* 2016;911:53-58; PMID: 26987325; DOI: 10.1007/5584_2016_224;
163. Saikat Sengupta. Post-operative pulmonary complications after thoracotomy. *Indian J Anaesth.* 2015;59(9):618–626; DOI: 10.4103/0019-5049.165852;
164. Sakai M, Kurimori K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: an unavoidable trend? A retrospective single-institution series of 410 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(1):36–43; doi: 10.1093/icvts/ivt146; PMCID: PMC3686401; PMID: 23592725;
165. Saladi L, Maddu SM. Adenocarcinoma of Lung and Bronchial Carcinoid Presenting as Double Synchronous Primary Lung Cancer: A Case

- Report and Review of Literature. *World J Oncol.* 2018;9(4):110-114; doi: 10.14740/wjon1129w; PMCID: PMC6134993; PMID: 30220948;
166. Samira Shojaee. Thoracoscopy: medical versus surgical—in the management of pleural diseases. *J Thorac Dis.* 2015;7(4):339–351; doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.66; PMCID: PMC4700382; PMID: 26807282;
 167. Sang Hee Lee, Eun Jung Jo, Jung Seop Eom. Predictors of recurrence after curative resection in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis.* 2015;78(4):341–348; DOI: <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.4.341>;
 168. Santana-Rodríguez N, Llontop P, Autologous platelet-poor plasma decreases the bronchial stump necrosis in rat. *J Surg Res.* 2013;183(1):68-74; DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.039 PMID: 23433719;
 169. Seok Y. Bronchial stump coverage with fibrin glue-coated collagen fleece in lung cancer patients who underwent pneumonectomy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(2):117-122; DOI: 10.5761/atcs.oa.12.02166 PMID: 23445798;
 170. Shen KR, Wain JC, Postpneumonectomy syndrome: Surgical management and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:1210–1216; PMID: 18544355; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.022;
 171. Sheng J. Expression of programmed death ligand-1 on tumor cells varies pre and post chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2016;6:200-210; doi: 10.1038/srep20090; PMCID: PMC4731819; PMID: 26822379;
 172. Shih CS. Comparing the postoperative outcomes of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) segmentectomy using a multi-port technique versus a single-port technique for primary lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016;8:287–S294; doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.78; PMCID: PMC4783730; PMID: 27014476;

173. Shoji F, Yano T. Pericardial fat pad tissue produces angiogenic factors for healing the bronchial stump. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(3):271-275; <https://doi.org/10.1510/icvts.2011.274480>;
174. Sihoe AD. Reasons not to perform uniportal VATS lobectomy. *J Thorac Dis.* 2016;8;333–S343.
175. Somenath Kundu, Subhra Mitra, Subhasis Mukherjee, Soumya Das Adult thoracic empyema: a comparative analysis of tuberculous and nontuberculous etiology in 75 patients. *Lung India.* 2010;27(4):196–201; doi: 10.4103/0970-2113.71939; PMCID: PMC2988167; PMID: 21139713;
176. Tabutin M, Couraud S, Guibert B. Completion pneumonectomy in patients with cancer: postoperative survival and mortality factors. *Thorac Oncol.* 2012;7(10):1556—1562; <https://doi.org/10.1186/1749-8090-7-107>;
177. Taghavis S, Marta GM. Bronchial stump coverage with a pedicled pericardial flap: an effective method for prevention of postpneumonectomy bronchopleural fistula. *Ann. Thorac. Surg.* 2005;79(1):284–288; PMID: 15620959; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.108;
178. Thingnam SK. Mohite PN. Triple reinforcement of bronchial stump. // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(3):169-1671; DOI: 10.1055/s-0030-1250653;
179. Toufektzian L, Patris V, Sepsas E. Does postoperative mechanical ventilation predispose to bronchopleural fistula formation in patients undergoing pneumonectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(3):379-382; PMID: 26069338; DOI: 10.1093/icvts/ivv149;
180. Toyooka S, J Soh T, Oto S. Miyoshi Bronchoplasty to adjust mismatches in the proximal and distal bronchial stumps during bronchial sleeve resection of the left lower lobe and lingular division. *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2013;43(1)182-183; DOI: 10.1093/ejcts/ezs379 PMID: 22761498;
181. Tremblay A, Taghizadeh N. Low Prevalence of High-Grade Lesions Detected With Autofluorescence Bronchoscopy in the Setting of Lung Cancer Screening in the Pan-Canadian Lung Cancer Screening Study. *Chest.*

- 2016;150(5):1015-1022; PMID: 27142184;
DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.019;
182. Tsukioka T, Takahama M. Thoracic drainage using nasal airway for postoperative bronchopleural fistula. *Kyobu Geka*. 2015;68(6):406-409.
 183. Uçvet A, Gursoy S, Sirzai S. Bronchial closure methods and risks for bronchopleural fistula in pulmonary resections: how a surgeon may choose the optimum method. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(4):558-562; PMID: 21233259; DOI: 10.1510/icvts.2010.251157;
 184. Ugalde P, Miro S. Provencher Ipsilateral diaphragmatic motion and lung function in long-term pneumonectomy patients. *Ann Thorac Surg*. – 2008;86;1745–1751; PMID: 19021969; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.081;
 185. Uzzaman MM, Daniel RJ, Mhandu PC. A meta-analysis assessing the benefits of concomitant pleural tent procedure after upper lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:365–372; PMID: 24209424; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.013;
 186. Vannucci J, Scarnecchia E. Pneumoperitoneum as a valuable option in the treatment of post lower lobectomy bronchopleural fistula. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(1):121-123; doi:10.1093/icvts/ivv079;
 187. Varun Puri, Andrew Tran, Jennifer M Bell. Completion pneumonectomy: outcomes for benign and malignant indications. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):1885–1891; doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.014; PMCID: PMC3718051; PMID: 23647859;
 188. Wang BY. Single-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy with radical lymph node dissection. *Ann Thorac Surg*. – 2013;96:977–982; PMID: 23870694; DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.002;
 189. Wang M, Long F. Autofluorescence Imaging and Spectroscopy of Human Lung Cancer. *Applied sciences*. 2017;7(32):1-12; <https://doi.org/10.3390/app7010032>;

190. Welter S, Cheufou D. Tracheal injuries, fistulae from bronchial stump and bronchial anastomoses and recurrent laryngeal nerve paralysis: management of complications in thoracic surgery. *Chirurg*. 2015;86(5):410-418.
191. Wenjie X. Improvement of survival for non-small cell lung cancer over time. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4295-4303; PMID: 28919778; PMCID: PMC5587133; DOI: 10.2147/OTT.S145036;
192. Wilson MA, Seder C, Wilson MA. Thymic flap for bronchial stump reinforcement after lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):1071-1073; doi: 10.1186/1753-6561-9-S1-A44; PMCID: PMC4306055;
193. Wojciech Żurek, Wojciech Makarewicz, Maciej Bobowicz The treatment of chronic pleural empyema with laparoscopic omentoplasty. Initial report. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(4):548–553; doi: 10.5114/wiitm.2014.45129; PMCID: PMC4280418; PMID: 25561992;
194. Xiao F, Liu D. Survival rate and prognostic factors of surgically resected clinically synchronous multiple primary non-small cell lung cancer and further differentiation from intrapulmonary metastasis. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):990-1001; doi: 10.21037/jtd.2017.03.59; PMCID: PMC5418261; PMID: 28523154;
195. Yamamoto S, Endo S. Minegishi Polyglycolic acid mesh occlusion for postoperative bronchopleural fistula. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(8):931-936; PMID: 26187458; DOI: 10.1177/0218492315594071;
196. Yi Han, Dezhi Zhen, Zhidong Liu, Shaofa Xu. Surgical treatment for pulmonary tuberculosis: is video-assisted thoracic surgery “better” than thoracotomy. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1452–1458; doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.08; PMCID: PMC4561250; PMID: 26380771;
197. Zakkar M, Kanagasabay R, Zakkar M. No evidence that manual closure of the bronchial stump has a lower failure rate than mechanical stapler closure following anatomical lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*.

- 2014;18(4):488-493; doi: 10.1093/icvts/ivt502; PMCID: PMC3957281; PMID: 24351508;
198. Zhang B, Yu C. Treatment of bronchopleural fistula after pneumonectomy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30(5):1147-1149.
 199. Zhang L.B., Sun Y.E., Yu C.H., Liu Y. Clinical diagnosis and treatment of primary pulmonary lymphoma // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2006, Jan 15;44 (2): 97-9; PMID: 16620666;
 200. Zhang Qing, Liu Yang, Zhou Naikang. Diagnostics and suargery of thymomas. The experience of 120 patients. *People's Liberation Army*. 2005;30(2):162-163.
 201. Zhou M, Li T, Liu Y. Concurrent paclitaxel-based chemo-radiotherapy for post-surgical microscopic residual tumor at the bronchial margin (R1 resection) in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2015;6(15):36; doi: 10.1186/s12885-015-1036-0; PMCID: PMC4324030; PMID: 25655307;
 202. Zhu J, Li W. The diagnostic value of narrow-band imaging for early and invasive lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(7):438-448; doi: 10.6061/clinics/2017(07)09; PMCID: PMC5525163; PMID: 28793005;
 203. Ziarnik Elena, Eric L. Post-lobectomy early complications. *Thorac Surg Clin*. 2015;25(3):355–364; DOI: 10.1016/j.thorsurg.2015.04.003 PMID: 26210931 PMCID: PMC4606870;
 204. Zsolt Sziklavari, Christian Grosser, Reiner Neu. Complex pleural empyema can be safely treated with vacuum-assisted closure. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:130-138; doi: 10.1186/1749-8090-6-130; PMCID: PMC3205023; PMID: 21978620;

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Профілактика неспроможності кукси бронха після пневмонектомії. Медицина сьогодні і завтра. 2016; 4(73): 55-60.
2. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Оцінка ефективності ендоскопічної бронхіальної санації у хворих, оперованих з приводу новоутворень легень. Медицина неотложных состояний. 2017; 2(81): 117-123.
3. Кріцак В.В. Ускладнення після пневмонектомій та методи їх профілактики і лікування. Експериментальна і клінічна медицина. 2017; 2(75): 115-121.
4. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Выбор фотосенсибилизатора и параметров светового излучения для проведения эндоскопической эндобронхиальной фотодинамической терапии. Міжнародний медичний журнал. 2017; 2(90): 28-31.
5. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Кріцак В.В. Предоперационная эндобронхиальная санация как подготовка к торакальным вмешательствам. Хабарлары. Республика Казахстан. 2017; 1(319): 208-213.
6. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Лечение воспалительных осложнений после пульмонэктомий и резекций легкого. Весник Башкирского государственного медицинского университета. 2017; 1: 3–13.
7. Бойко В.В., Кріцак В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Мінухін Д.В., Євтушенко Д.О. Шляхи підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з новоутвореннями легень. Клінічна хірургія. 2018; 12(85): 5-8.

8. Kritzak V., Ponomarova K., Minukhin D. Preoperative endobronchial sanitation as preparation for thoracic interventions. Eureka Health Sciences. 2020;.2: 46-52.
9. Кріцак В.В. Застосування ендобронхіальної фотодинамічної терапії при запальних захворюваннях легень. Науково-практична конференція «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» 9 червня 2017 рік. ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» м. Харків.
10. Boyko V.V., Kritsak V.V., Krasnoyaruszhskiy A.G. Endobronchial photodynamic therapy as a method of preoperative preparation of patients with lung tumors. European Surgery, Vol. 49, Supplement 1, 2017. P. 78.
11. Кріцак В.В. Пономарьова К.В. Методи профілактики та лікування післяопераційних ускладнень у хворих з легеневою патологією. XV Міжнародна науково-практична студентська конференція «Науковий потенціал молоді - прогрес медицини майбутнього 2017. (усна доповідь)
12. Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Грома В.Г., Кріцак В.В. Шляхи підвищення ефективності хірургічного втручання у хворих з легеневою патологією. Асоціація хірургів 2018. (усна доповідь)
13. Boyko V.V., Kritsak V.V., Krasnoyaruszhskiy A.G., Klimova O. M., Yevtushenko D.O. The postoperative complications prevention in patients with lung tumors and concomitant endobronchitis. 60. Österreichischer chirurgen congress. Innsbruck 19-21 Juni 2019, Austria (постерна доповідь).
14. Деклараційний патент на корисну модель № 121397 від 11.12.2017,. Спосіб профілактики неспроможності кукси бронха після пневмонектомії / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03444; заявл. 10.04.2017.

15. Деклараційний патент на корисну модель № 121399 від 11.12.2017, Спосіб ендоскопічної санації трахеобронхіального дерева / В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.Г. Грома, В.В. Кріцак, заявник та патентовласник ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» - № u2017 03488; заявл. 10.04.2017.