

На правах рукописи

ЕПИФАНЦЕВ ЕВГЕНИЙ АНДРЕЕВИЧ

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ТИМЭКТОМИИ

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Иванов Юрий Викторович

Официальные оппоненты:

Аллахвердиев Ариф Керим оглы – доктор медицинских наук, ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел торакоабдоминальной хирургии, заведующий

Базаров Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение торакальной хирургии и онкологии, заведующий

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» марта 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; <https://critub.ru>)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного ученого совета,

доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тимэктомия представляет собой основной способ эффективного лечения малоинвазивных эпителиальных опухолей тимуса (ЭОТ) соответствующих I и II стадиям. Благоприятная пятилетняя выживаемость при тимоме на уровне 90% при этом методе лечения обеспечивается посредством удаления опухолевой ткани одновременно с резекцией остальной ткани тимуса, парааортальных лимфоузлов и клетчатки переднего средостения. Однако, данный показатель при тимокарциномах значительно ниже и составляет 50% [Engels E.A., 2003; Girard N., 2015; Kim E., 2015; Lee J.O., 2022; Litvak A.M., 2014; Miyata R., 2019].

Классическим доступом для тимэктомии остается стернотомный, который обеспечивает превосходную визуализацию, но сопровождается высокими рисками инфекций, сильным болевым синдромом и длительным восстановлением. При этом такая обширная хирургическая травма при стернотомии определяет ряд существенных недостатков, таких как: инфекционные осложнения места доступа, значимо выраженный болевой синдром, обострение хронической терапевтической патологии и последующая длительная реабилитация [Курганов И.А., 2018; Подобед А.В., 2021; Aragón J., 2016; Fiorelli A., 2016; Lee Y., 2023]. По мере накопления опыта в проведении подобных операций хирургический доступ эволюционировал от открытых методик к более совершенной торакоскопической хирургии. Современное превалирование торакоскопических методов над конвенциональным открытым доступом обусловлено его высокой эффективностью и безопасностью при лечении эпителиальных опухолей тимуса хирургическим методом. При этом в большинстве случаев предпочтение отдаётся использованию трёх портов, в чём полностью реализуется принцип триангуляции инструментов. На сегодняшний день в арсенале торакальных хирургов в дополнение к стандартному трёхпортовому доступу, имеются и другие, такие как однопортовая торакоскопическая тимэктомия и тимэктомия из единого субкисфоидального доступа. Научное сообщество пока не пришло к единому мнению относительно показаний к выбору различных методов минимально инвазивного доступа, что подчеркивает актуальность и обоснованную необходимость проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Вопрос выбора минимально инвазивного доступа при лечении ЭОТ I и II стадий остается открытым. Наиболее распространены трехпортовый (VATS) и однопортовый (U-VATS) доступы [Базаров Д.В., 2023; Allakhverdiev A.K., 2019; Landreneau R.J., 1992; Mack M.J., 1992;

Roviato G., 1992], однако их использование может вызывать хронический болевой синдром из-за травматизации межреберных нервов. Субксифоидальный доступ (SVATS) позволяет избежать этой проблемы благодаря анатомо-топографическим особенностям. Данный метод обеспечивает четкую визуализацию операционного поля, снижает необходимость в двухпросветной интубации, уменьшает кровопотерю, сроки госпитализации и выраженность болевого синдрома при сопоставимой с другими доступами частоте осложнений и длительности операций [Li J., 2020; Wang J., 2022]. В отечественной литературе по изученному вопросу представлены единичные наблюдения, а зарубежные исследования охватывают лишь небольшие выборки [Дзидзава И.И., 2019; Пикин О.В., 2021; Пикин О.В., 2022; Abu-Akar F., 2019; CAO P., 2022; Jiang L., 2022]. Также SVATS позволяет выполнить тимэктомию единым блоком с медиастинальной клетчаткой. Однако, у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) или сердечной недостаточностью метод может сопровождаться увеличением риска осложнений, включая травмы диафрагмального нерва и компрессию камер сердца. Тимэктомию из субксифоидального доступа — относительно новая и технически более сложная методика, результаты которой могут варьироваться в зависимости от квалификации хирургов и опыта отдельных клинических центров. Не определена кривая обучения, эффективность при III стадии заболевания по Масоака и влияние метода на выживаемость пациентов, что требует дальнейших исследований.

Цель исследования

Научно обоснованная оценка, выбор и усовершенствование оптимального минимально инвазивного хирургического доступа у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения эпителиальных опухолей тимуса I и II стадий в зависимости от использованного минимально инвазивного доступа.
2. Провести сравнительный анализ отдалённых результатов хирургического лечения эпителиальных опухолей тимуса I и II стадий в зависимости от использованного минимально инвазивного доступа.
3. Обосновать выбор единого субксифоидального доступа и его усовершенствование в качестве оптимального минимально инвазивного хирургического доступа у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий.

4. Оценить результаты минимально инвазивных операций с применением единого субкисфоидального доступа у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий и избыточной массой тела.

Научная новизна

Впервые проведён анализ непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадии с использованием различных минимально инвазивных доступов.

Доказано, что торакоскопическая тимэктомия из единого субкисфоидального доступа в сравнении с классическими однопортовым и трёхпортовыми доступами имеет меньшую продолжительность операции и травматичность, что в свою очередь укорачивает сроки дренирования плевральной полости и длительность госпитализации, сопровождается менее выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде, что определяет более короткие сроки реабилитации больных после оперативного вмешательства.

Определено, что выполнение торакоскопической тимэктомии при эпителиальных опухолях тимуса I-II стадии характеризуется высокими показателями долгосрочной выживаемости и меньшим процентом осложнений в раннем и отсроченном послеоперационном периоде.

Научно обосновано преимущество использования единого субкисфоидального доступа при хирургическом лечении неинвазивных тимом, подтверждены его безопасность и эффективность.

Теоретическая и практическая значимость

Доказано, что тимэктомия выполненная из единого субкисфоидального доступа обеспечивает лучшую визуализацию ключевых анатомических структур средостения, таких как диафрагмальные нервы, аортокавальный промежуток, левой плечеголовной вены, что в свою очередь упрощает проведение диссекции. Путём применения стернального ретрактора оригинальной конструкции для субкисфоидального доступа усовершенствована методика торакоскопии из единого субкисфоидального доступа (патент на полезную модель № 225786 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/02. Стернальный ретрактор для субкисфоидального доступа). Доказана эффективность использования единого субкисфоидального доступа у пациентов с избыточной массой тела. Данная методика может быть рекомендована для практического применения в отделениях торакальной хирургии.

Методология и методы исследования

Предмет исследования: влияние различных видов видеоторакоскопического доступа на ранние и отдалённые результаты лечения тимом I и II стадий. Исследование проводилось в формате открытого, продольного, комбинированного ретроспективно-проспективного анализа. Объект исследования: 67 пациентов с тимомами I и II стадий, прооперированных на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» с января 2019 года по май 2024 года. Пациенты были разделены на три группы: группа I (n = 23) – пациенты с однопортовым доступом; группа II (n = 28) – пациенты с трехпортовым доступом; группа III (n = 16) – пациенты с субкисфоидальным доступом (рисунок 1).

Оценка эффективности лечения в зависимости от использованного хирургического доступа включала анализ интраоперационного этапа, раннего и отдалённого послеоперационного периодов, частоты послеоперационных осложнений, рентгенологических изменений грудной клетки, частоты рецидива заболевания и показателей выживаемости пациентов. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее клинико-лабораторные исследования, рентгенографию и компьютерную томографию грудной клетки, оценку функции внешнего дыхания и гемодинамики. Обследования проводились в предоперационный, послеоперационный, госпитальный и годичный периоды. Также выполнялось патогистологическое исследование операционного материала для гистологической верификации опухоли и определения стадии заболевания.

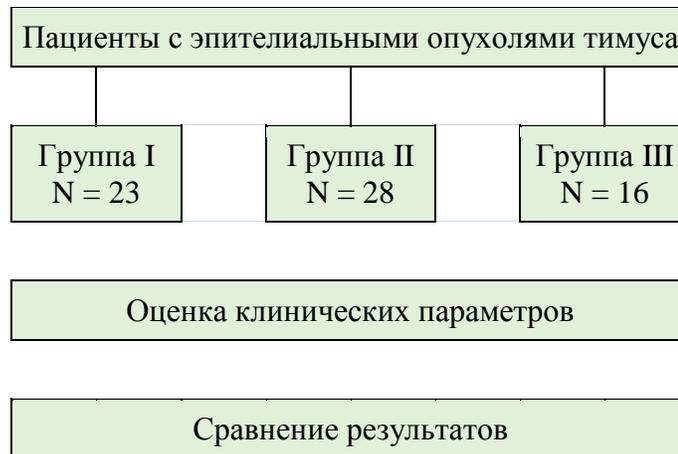


Рисунок 1 - Дизайн исследования и количественный состав групп

Для обработки полученных результатов применялись программы StatTech v. 4.2.7 и Microsoft Office 2021. Распределение данных проверялось критериями Шапиро-Уилка для выборок

менее 50 человек и Колмогорова-Смирнова для выборок более 50 человек. Количественные данные с нормальным распределением описывались средним значением (M), стандартным отклонением (SD) и 95% доверительным интервалом (ДИ), а данные с ненормальным распределением — медианой (Me) и квартилями (Q1 и Q3). Категориальные данные представлялись в виде абсолютных значений и процентных долей с 95% доверительными интервалами, рассчитанными методом Клоппера-Пирсона.

Сравнение групп пациентов выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа с апостериорными тестами Тьюки при нормальном распределении данных и критерия Краскела-Уоллиса с тестом Данна с поправкой Холма при ненормальном распределении. Для анализа категориальных данных применялся критерий χ^2 Пирсона, а для малых выборок — точный критерий Фишера. Связь между категориальными переменными оценивалась с помощью коэффициента V Крамера.

Для оценки корреляции между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Прогностические модели разрабатывались с применением линейной регрессии для определения влияния факторов на количественные показатели.

Анализ выживаемости выполнялся методами Каплана-Мейера для построения кривых выживаемости и регрессией Кокса для оценки влияния факторов на риск событий, предполагая пропорциональность рисков во времени. Для оценки диагностической значимости количественных признаков применялся ROC-анализ с определением оптимального cut-off значения через индекс Юдена. Во всех анализах различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Предпочтительным методом хирургического лечения эпителиальных опухолей тимуса I – II стадии является торакоскопическая тимэктомия.
2. Тимэктомия выполненная по методике единого субксифоидального доступа характеризуется лучшими непосредственными результатами хирургического лечения в сравнении с классическим трехпортовым и однопортовым минимально инвазивным доступом.
3. Тимэктомия выполненная из единого субксифоидального доступа не ухудшает отдаленные результаты хирургического лечения в сравнении с классическим трехпортовым и однопортовым минимально инвазивным доступом.
4. Выполнение тимэктомии из единого субксифоидального доступа у пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² безопасно при условии дополнительного использования стернального ретрактора.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов исследования определяется анализом научной литературы по теме исследования, достаточным объемом выборки пациентов, использованием методик, адекватных поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Результаты исследования, представленные в работе, доложены и обсуждены на:

1. Внеочередной XV Съезд Российского общества хирургов совместно с IX Съездом московских хирургов, 24 - 26 октября 2023г., Москва, доклад «Выбор хирургического доступа при тимэктомии».

2. Внеочередной XV Съезд Российского общества хирургов совместно с IX Съездом московских хирургов, 24 - 26 октября 2023г., Москва, доклад «Обоснование использования программы ускоренной реабилитации в хирургии опухолей средостения».

3. Третья Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» НМИЦ Хирургии им. А.В. Вишневского, 29 – 30 марта 2024 г., Москва, доклад «Тимэктомия из единого субкисфоидального доступа».

4. Онкологический форум «Достижения в онкологии: проблемы и перспективы», 6 – 8 июня 2024 г., Барнаул, доклад «Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК в пунктах: 1; 3; 4; 6.

Внедрение результатов исследования в практику

Накопленный опыт и результаты проведенного исследования нашли применение в ежедневной клинической практике отделения хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА».

Личный вклад автора

Соискатель принимал непосредственное участие в выборе темы, постановке цели и задач исследования. Автором самостоятельно выполнен анализ доступной литературы по рассматриваемому вопросу, разработан дизайн исследования, собран и проанализирован клинический материал.

Автор самостоятельно выполнял эндоскопические оперативные вмешательства, также проводил курацию на всех этапах лечения больных, включенных в настоящее исследование. Создание базы данных с последующей современной статистической и графической обработкой выполнено лично автором. Иллюстрации, сопровождающие данную работу, также созданы лично автором.

Соискателем были научно обоснованы выводы, сформулированы практические рекомендации, которые успешно внедрены в клиническую практику. Оформлен 1 патент на полезное изобретение. Результаты работы были представлены в публикациях и на научно-практических конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ из них 3 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 2 входит в международную базу цитирования Scopus. Получен 1 патент РФ на полезную модель (№ 225786 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/02. Стерильный ретрактор для субсифоидального доступа).

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста и включает введение, пять глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы с собственными результатами, обсуждение), выводы, практические рекомендации, список сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 65 рисунками. Список литературы включает 200 источников, из которых 32 отечественных и 168 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 67 пациентов с неинвазивными ЭОТ I и II стадии, в возрасте от 18 до 80 лет. Исключались пациенты с опухолями III и IV стадии и с миастенией, а также с ранее перенесенными операциями на органах грудной клетки в анамнезе. Материал собран в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с января 2019 по май 2024 года на ретроспективной и проспективной основе.

К ограничениям исследования относятся частично ретроспективный дизайн и небольшой объём групп, что связано с редкостью патологии и её асимптомным течением на ранних стадиях.

В гендерном составе пациентов доля мужчин составила 38,8% (n = 26), а женщин — 61,2% (n = 41). Средний возраст пациентов был $47,19 \pm 15,34$ года, средний ИМТ — $27,06 \pm 4,63$ кг/м². Сопутствующая патология отмечена у 35 (52,24%) больных. В её структуре преобладали патология сердечно-сосудистой и респираторной систем: гипертоническая болезнь (ГБ) у 23 (34,3%) пациентов; нарушения ритма сердца (НРС) у 9 (13,4%), пневмония в анамнезе имела у 25 (37,3%) человек; бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) наблюдались с одинаковой частотой — у 6 (9,1%) больных; сахарный диабет 2 типа – у 8 (11,9%) пациентов, а рак щитовидной железы в анамнезе – у 1 (1,5%) больного; ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) отмечено у 29,9% пациентов. Межгрупповое сравнение по перечисленной сопутствующей патологии не выявило существенных различий ($p = 0,44$, $p = 0,26$, $p = 0,2$, $p = 0,17$, $p = 0,19$, $p = 0,72$, $p = 0,28$, соответственно, χ^2 Пирсона). Сравнение групп по ИМТ, возрасту и полу не выявило статистически значимых различий ($p = 0,63$, $p = 0,19$ и $p = 0,75$; F–критерий Фишера и χ^2 Пирсона).

Всем пациентом предварительно выполнялась МСКТ органов грудной клетки, на основании которой подтверждалось наличие образования переднего средостения, после выполнялся онкологический поиск и проводилась стратификация пациентов в соответствии с классификацией TNM: T_{1a}N₀M₀ – 85,1%, T_{1b}N₀M₀ – 11,9% и T₂N₀M₀ – 3% (рисунок 2). При сравнении групп пациентов по степени инвазии опухолей (рисунок 3) были получены значимые различия ($p < 0,01$, χ^2 Пирсона), при этом можно отметить, что в группу III входили больные только с опухолями T_{1a}, в то время как другие группы включали и T_{1b} (группа I), и T₂ (группа II).

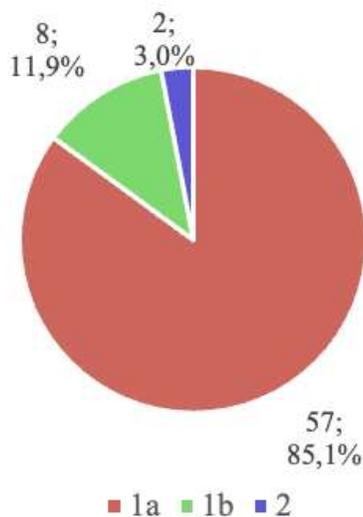


Рисунок 2 - Распределение по TNM

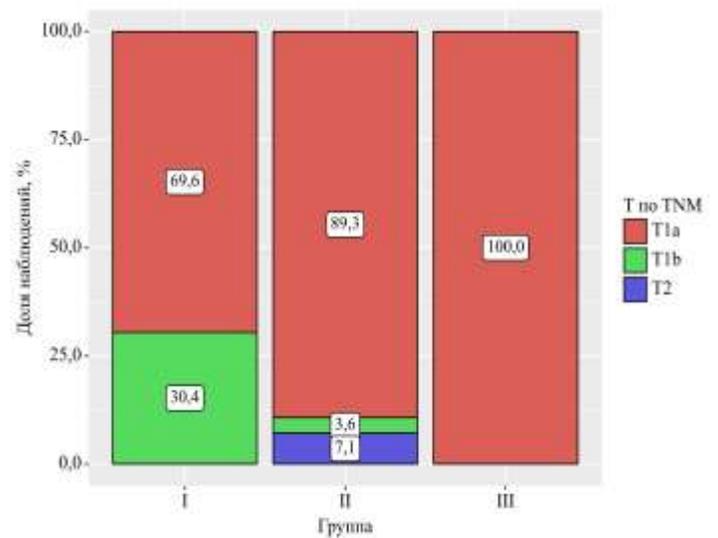


Рисунок 3 - Распределение по TNM в группах

Удаление тимом во всех случаях было выполнено торакоскопическим методом. Медианное значение размера удалённого новообразования по данным предоперационной МСКТ составило 41 [35 – 57,5] мм (min 15 мм; max 165 мм). При сравнении размеров опухоли по группам различия не являлись статистически значимыми: I – 43 [35 – 50] мм; II – 50,5 [33,75 – 71,25] мм; III – 35,5 [33,75 – 43,5] мм ($p = 0,14$, критерий Краскела–Уоллиса).

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли, резецированной с клетчаткой, пациенты распределялись в соответствии с классификацией тимом по ВОЗ (WHO Classification of Tumors, 2021): A – 9%; АВ – 35,8%; В1 – 28,4%; В2 – 23,9%; В3 – 3% (рисунок 4). При этом подавляющее большинство пациентов имели первую стадию заболевания – 97%, вторую – 3%. Сравнение групп по стадиям заболевания и гистологическому типу тимом не дало значимых различий ($p = 0,24$, $p = 0,38$ соответственно, χ^2 Пирсона).

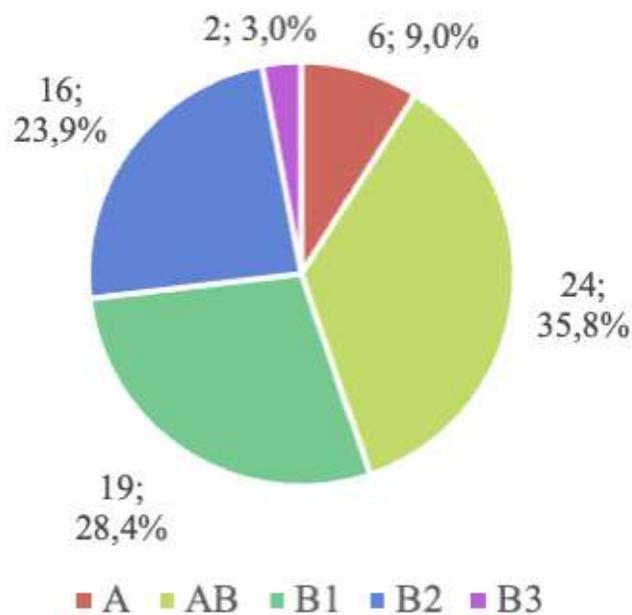


Рисунок 4 - Гистологические типы

Использованные методы торакоскопической тимэктомии

Пациент укладывался в полулежачее положение под углом 30° с валиком под грудную клетку со стороны доступа, верхняя конечность отводилась для обнажения подмышечной области. При однопортовой технике (группа I) доступ до 4 см выполнялся в V межреберье по передней подмышечной линии с использованием раневого протектора, при необходимости он увеличивался до 6 см. При трехпортовой тимэктомии (группа II) троакары устанавливались следующим образом: 1) в V межреберье (Ø 10 мм) – по передней подмышечной линии, 2) в III межреберье (Ø 5 мм) – по среднеподмышечной линии, 3) в V межреберье (Ø 10 мм) – по среднеключичной линии - для оптики. Операция начиналась с отделения ткани тимуса от перикарда, с использованием ультразвукового скальпеля для рассечения тканей вдоль внутригрудных сосудов. Диссекция передней медиастинальной плевры выполнялась до уровня *v. brachiocephalicae sinistra* с обработкой *v. Keynes*. Мелкие сосуды до 5 мм коагулировались и пересекались ультразвуковым скальпелем, крупные — клипировались. Обязательным этапом было удаление шейных долей тимуса. Завершалась операция вскрытием противоположной плевры и полной диссекцией клетчатки переднего средостения. Препарат удаляли через порт в 5-м межреберье, расширяя доступ до 7 см при опухолях более 8 см. Дренаж плевральной полости выполнялся одним дренажом 20 Fr через передний порт или хирургический разрез.

Использование единого субкисфоидального доступа осуществлялось следующим образом. Пациента укладывали на спину с разведением нижних конечностей, оперирующий хирург занимал позицию между ног, ассистент — слева от пациента. Доступ длиной 4 см выполнялся через поперечный разрез на 2 см ниже мечевидного отростка, с его возможным удалением для удобства размещения ретрактора. Путём применения стернального ретрактора оригинальной конструкции нами была усовершенствована методика торакокопии из единого субкисфоидального доступа (патент на полезную модель № 225786 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/02. Стернальный ретрактор для субкисфоидального доступа, рисунок 5). После тупого разделения тканей позади грудины вскрывались плевральные полости, выделялись основные анатомические ориентиры, диафрагмальные нервы, плечеголовая и тимическая вена с пересечением последней (рисунок 6). Удаление всей тимической клетчатки с опухолью производилось с использованием ультразвукового скальпеля. Завершение операции включало дренирование плевральной полости однопросветным дренажом диаметром 20 Fr, выведенным через рану.

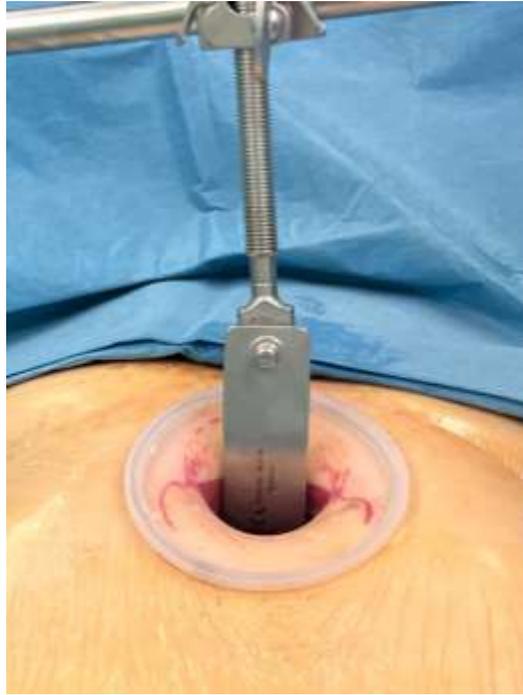


Рисунок 5 - Стернальный ретрактор с раневым протектором

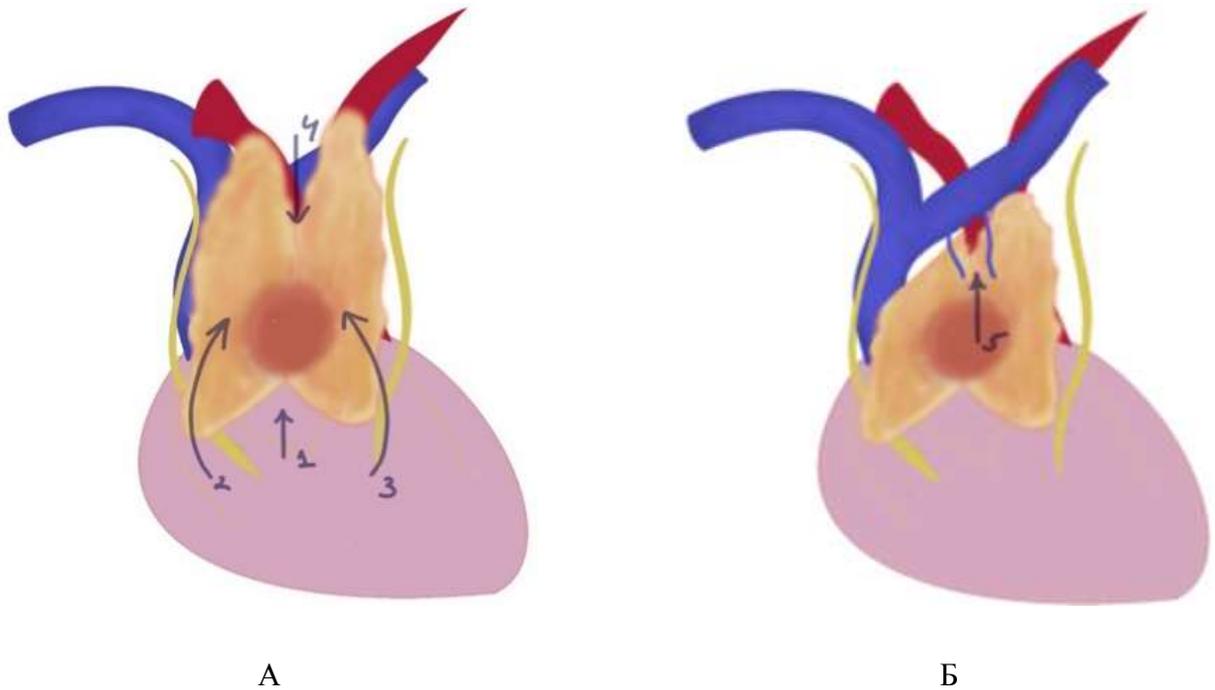


Рисунок 6 - Схема тимэктомии из единого субксифоидального доступа: 1 – диссекция от перикарда, 2 – диссекция вдоль правого диафрагмального нерва, 3 – диссекция вдоль левого диафрагмального нерва, 4 – выделение шейной порции тимуса, 5 – обработка вен

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Интраоперационный период

Технический успех вмешательства достигнут во всех случаях (100%). На интраоперационном этапе оценивались такие количественные переменные как время операции (85 [67 – 130] минут) и объём кровопотери (30 [20 – 50] мл).

Параметром, существенно увеличивающим время вмешательства в общей когорте, стало наличие ожирения: 125 [88,75 – 157,25] мин против 75 [65 – 95] мин ($p < 0,01$, U–критерий Манна–Уитни). При межгрупповом сравнении по длительности вмешательства были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$, $p_{II-I} < 0,01$, $p_{III-I} < 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса). Следует отметить, что группа I (70 [58 – 77] мин) обладает преимуществом в сравнении с группой II (120 [85 – 141,25] мин) и III (87,5 [70 – 153,25] мин) в виде меньшей продолжительности операции, попарное сопоставление групп II и III по данному параметру не выявило значимых различий. Данный параметр был также оценен в зависимости от наличия ожирения, отмечена аналогичная картина соотношения значений среди пациентов без ожирения ($p < 0,01$, $p_{II-I} = 0,05$, $p_{III-I} = 0,02$, критерий Краскела–Уоллиса): I (70 [57,5 – 73,75] мин), II (90 [63,75 – 121,25] мин) и III (85 [70 – 145] мин), в то время как у пациентов с ожирением данные временные различия нивелировались ($p = 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса). Анализ временного параметра внутри каждой из групп с учётом наличия ожирения показал, что у пациентов с трёхпортовым доступом (группа II) наличие ожирения существенно увеличивало время вмешательства ($95,94 \pm 37,11$ против $137,92 \pm 39,17$, $p < 0,01$).

Анализ общей когорты пациентов в зависимости от наличия спаечного процесса, свидетельствовал о существенно большей кровопотери 100 [87,5 – 125] мл против 30 [20 – 50] мл ($p < 0,01$, U–критерий Манна–Уитни). При этом сравнение групп по данному параметру не выявило существенных различий ($p = 0,67$, критерий Краскела–Уоллиса), в том числе и при сравнении с учётом наличия ожирения. Но при анализе общей когорты, наличие ожирения существенно увеличивало кровопотерю: 50 [30 – 50] мл против 30 [0 – 50] мл ($p = 0,03$, U–критерий Манна–Уитни).

Сравнение групп по категориальным показателям операционного периода не выявило статистически значимых различий в частоте резекции перикарда, лёгкого, симультанных операций, спаечного процесса, НРС, неполного аэрозаза и внутриплеврального кровотечения ($p = 0,49$, $p = 0,24$, $p = 0,49$, $p = 0,25$, $p = 0,38$, $p = 0,49$, $p = 0,49$ соответственно, используемый метод: χ^2 Пирсона). При этом при сопоставлении гистологических типов тимом в зависимости от выполнения резекции легкого, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$,

используемый метод: χ^2 Пирсона) между подгруппами АВ и ВЗ ($p_{AB - B3} = 0,004$) и В1 и В3 ($p_{B1 - B3} = 0,014$).

Госпитальный период

Корреляционный анализ взаимосвязи количества портов с параметрами госпитального периода (длительностью пребывания в стационаре, длительностью дренирования плевральной полости и выраженностью болевого синдрома на разных этапах) – представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Корреляционный анализ взаимосвязи количества портов и показателей госпитального периода

Показатель	Характеристика связи		
	ρ	Теснота	p
Количество портов – Сроки госпитализации	0,449	Умеренная	< 0,001*
Количество портов – Длительность нахождения дренажа	0,688	Заметная	< 0,001*
Количество портов – Боль через 2 часа после операции	0,435	Умеренная	< 0,001*
Количество портов – Боль в 1 послеоперационные сутки	0,384	Умеренная	0,001*
Количество портов – Выраженность боли на 2 сутки	0,513	Заметная	< 0,001*
Количество портов – Боль после удаления дренажа, балл	0,458	Умеренная	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Средняя величина продолжительности пребывания в стационаре среди всех пациентов равнялась 4 [3 – 5] дням. Зависимость длительности госпитализации от количественных факторов (возраст, ИМТ, размер опухоли, количество портов, длительность операции, объём кровопотери, время стояния дренажа, выраженность боли на разных этапах) оценивалась методом линейной регрессии. Разработана регрессионная модель с коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,808$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока, является статистически значимой ($p < 0,01$) и объясняет 65,4% дисперсии значений. Данная зависимость описывается уравнением:

$$Y_{к/д} = 2,511 - 0,008 * X_{Топер} + 0,009 * X_V + 1,198 * X_{Тдренаж},$$

где $Y_{к/д}$ – величина длительности пребывания в стационаре;

$X_{Топер}$ – длительность операции (минуты);

X_V – объём интраоперационной кровопотери (мл);

$X_{Тдренаж}$ – длительность дренирования плевральной полости (дни).

При сравнении групп по сроку госпитализации группа III (единый субкисфоидальный доступ) продемонстрировала статистически значимое преимущество над группами I (однопортовый) и II (трёхпортовый) (3 [3 – 4] против 4 [4 – 4] и 5 [4 – 6] дней соответственно; $p_{II-I} = 0,05$; $p_{III-I} = 0,05$; $p_{III-II} < 0,01$).

Длительность дренирования плевральной полости у пациентов в общей когорте составила 2 [1 – 2] дня. Зависимость срока дренирования плевральной полости от количественных параметров (возраст, ИМТ, размер опухоли, количество портов, объём кровопотери и длительность операции) анализировалась с использованием метода линейной регрессии. Разработанная модель является статистически значимой ($p < 0,01$), имеет коэффициент корреляции $r_{xy} = 0,745$ (высокая теснота связи) и объясняет 55,5% дисперсии значений и описывается уравнением:

$$Y_{\text{Тдренаж}} = -0,26 + 0,021 * X_{\text{возраст}} + 0,615 * X_{\text{к-во портов}},$$

где $Y_{\text{Тдренаж}}$ – величина длительности дренирования плевральной полости;

$X_{\text{возраст}}$ – возраст (лет);

$X_{\text{к-во портов}}$ – количество портов.

При сравнении групп по длительности дренирования плевральной полости также были выявлены значимые различия: группа III имела минимальное значение 3 [3 – 4] дня, а максимальное значение соответствовало группе II - 5 [4 – 6] дней, при попарном сравнении было продемонстрировано существенная разница с группами I и III ($p_{II-I} < 0,01$; $p_{III-II} < 0,01$), но группы I - 4 [4 – 4] дня и III значимо не отличались.

Болевой синдром у пациентов в общей когорте оценивался по шкале ВАШ (0 – 10 баллов) на разных этапах послеоперационного периода и ослабевал с течением времени: 1) через 2 часа после операции - 4 [3 – 4] балла (min 1; max 6); 2) на 1 сутки - 3 [2 – 4] балла (min 1; max 6); 3) на 2 сутки - 2 [0 – 3] балла (min 0; max 5); 4) боль после удаления дренажа была минимальной - 1 [0 – 1] балл (min 0; max 3). Анализ групп по интенсивности боли через 2 часа после операции выявил статистически значимые различия в пользу субкисфоидального доступа по сравнению с трёхпортовым ($p < 0,01$, $p_{III-II} < 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса): I (4 [3 – 4] балла); II (4 [4 – 5] балла); III (3 [2,75 – 4] балла). Выраженность боли на 1 сутки при межгрупповом сравнении также была существенно меньше у субкисфоидального доступа по сравнению с трёхпортовым ($p < 0,01$, $p_{III-II} < 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса): I (3 [2,5 – 4] балла); II (4 [3 – 4] балла); III (2 [2 – 3] балла). Однако на 2 сутки наименьшая выраженность боли была у пациентов однопортового доступа в сравнении с трёхпортовым и субкисфоидальным ($p < 0,01$, $p_{II-I} < 0,01$, $p_{III-I} < 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса): I (0 [0 – 1] балла); II (3 [2 – 3] балла); III (2 [1 – 3] балла). Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке боли после удаления дренажа

– наименьшее значение соответствовало группе однопортового доступа ($p < 0,01$, $p_{II-I} < 0,01$, $p_{III-I} < 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса): I (0 [0 – 0] балла); II (1 [0,75 – 2] балла); III (1 [0,75 – 1] балла). При анализе выраженности болевого синдрома внутри каждой из групп с учётом наличия ожирения, существенные различия были выявлены только в группе III (трёхпортовый доступ): у пациентов с ожирением боль была интенсивнее 2 [1 – 2] против 1 [0 – 1], $p = 0,05$, U–критерий Манна–Уитни.

При оценке зависимости вероятности наличия пареза диафрагмы от возраста с помощью ROC-анализа были получены данные, представленные на рисунках 7-8. Площадь под ROC-кривой составила $0,938 \pm 0,119$ с 95% ДИ: 0,705 – 1; модель была статистически значимой ($p = 0,04$). Наличие пареза диафрагмы прогнозировалось при возрасте ≥ 71 года (пороговое значение). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 100% и 90,8%, соответственно. Положительная прогностическая ценность (PPV) – 25%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) – 100%.

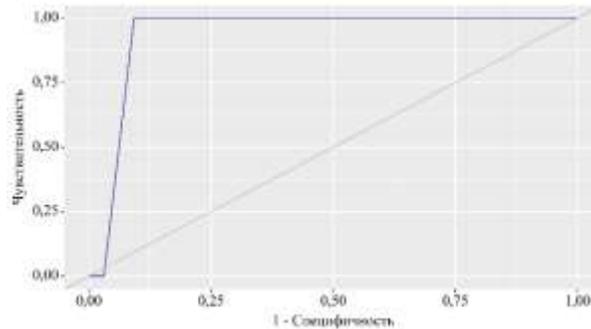


Рисунок 7 - ROC-кривая вероятности развития пареза диафрагмы в зависимости от возраста

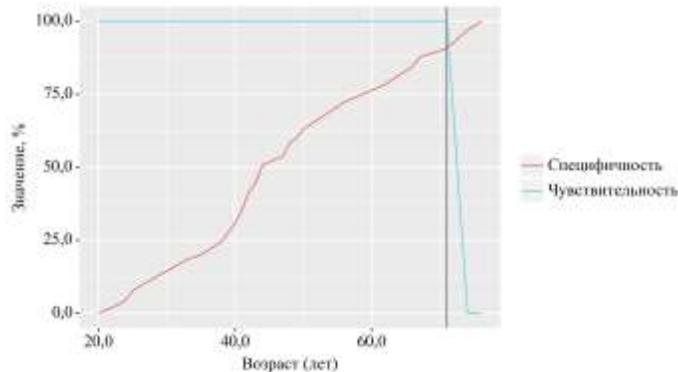


Рисунок 8 - Se и Sp в зависимости от возраста

При оценке зависимости вероятности наличия пареза диафрагмы от ИМТ с помощью ROC-анализа были получены следующие результаты (рисунок 9-10). Площадь под ROC-кривой составила $0,877 \pm 0,160$ с 95% ДИ: 0,562 – 1, модель не была статистически значимой ($p = 0,07$), но имела

тенденцию к формированию значимости. Наличие пареза диафрагмы прогнозировалось при ≥ 32 кг/м² (пороговое значение). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели составили 100% и 86,2%, соответственно. Положительная прогностическая ценность (PPV) – 18,2%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) – 100%.

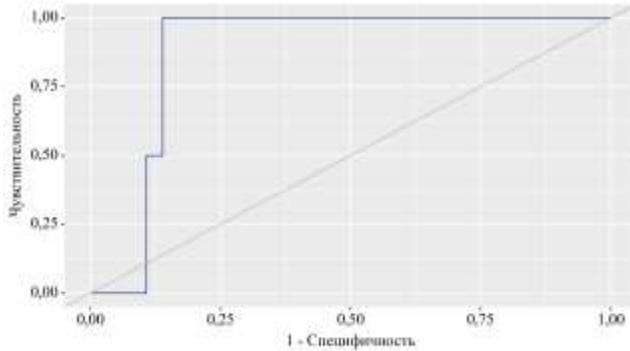


Рисунок 9 - ROC-кривая вероятности развития пареза диафрагмы в зависимости от ИМТ

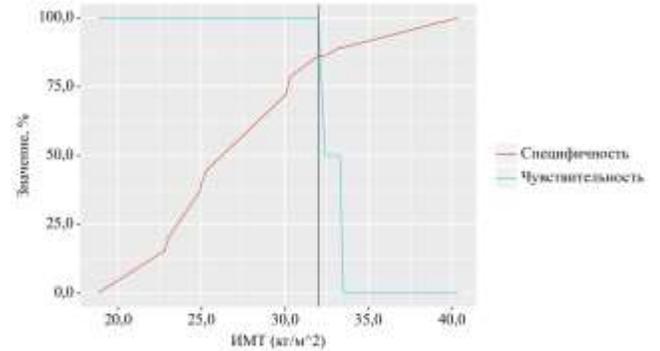


Рисунок 10 - Se и Sp в зависимости от ИМТ

Был проведен анализ базовых категориальных характеристик в зависимости от пареза диафрагмы. В результате сопоставления НРС в анамнезе, СД 2 типа в зависимости от наличия пареза диафрагмы, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,02$, $p = 0,01$, используемые методы: точный критерий Фишера) – данная патология чаще встречалась у пациентов с развившимся парезом диафрагмы. При сравнении пола, ГБ, ХОБЛ, пневмонии, бронхиальной астмы, щитовидной железы, степени инвазии опухоли (Т по TNM), стадии в зависимости от пареза диафрагмы, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,52$, $p = 0,11$, $p = 0,17$, $p = 0,14$, $p = 0,17$, $p = 1$, $p = 0,83$, $p = 1$ соответственно, используемые методы: точный критерий Фишера, χ^2 Пирсона).

Анализ бессобытийной выживаемости в отношении развития пареза диафрагмы в группах продемонстрировал, что ни в одной группе 75, 50 (медиана) и 25 процентиля срока дожития не были достигнуты, данные представлены кривыми накопления риска. Тест отношения правдоподобия не выявил статистически значимой разницы между группами ($p = 0,4$).

Отдалённые результаты

Средняя продолжительность срока наблюдения составила $27,22 \pm 15,04$ месяца ($2,27 \pm 1,25$ года), значения данного параметра с учётом группы: I – 26 [15 – 40] месяцев; II – 33 [26 – 38] месяцев;

III – 13 [7 – 24] месяцев ($p < 0,01$, $r_{III-I} = 0,01$, $r_{III-II} < 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса). Более короткий период наблюдения в группе III объясняется более поздним включением в неё пациентов, начавшимся с 2021 года, тогда как пациенты из групп I и II были прооперированы ещё в 2019 году. При этом средняя величина срока до последнего МСКТ контроля составила $22,08 \pm 14,07$ месяцев ($1,84 \pm 1,17$ года).

Наличие болевого синдрома в отдалённом периоде через 1 год после операции отмечало 8 (12,7%) человек, при этом степень его выраженности была незначительной (1 балл по ВАШ). При сравнении его выраженности по группам, значимые различия установлены не были ($p = 0,15$, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости у исследуемых (по факту выполнения пликации диафрагмы). На 48 месяце наблюдения произошло 1 событие, бессобытийная выживаемость составила 80% с 95% ДИ (20,4 – 96,9), а накопленный риск в общей когорте составил 20% с 95% ДИ (3,1 – 79,6) соответственно. Это было обусловлено индексным событием у 1 (1,5%) пациента из группы II (трёхпортовый доступ). Сравнение частоты пликаций диафрагмы по группам не выявило существенных различий ($p = 0,49$, χ^2 Пирсона). При этом анализ бессобытийной выживаемости по группам показал, что в группе II срок дожития до индексного события составил 49,93 месяцев с 95% ДИ: 49,93 – 49,93 месяцев. При помощи теста отношения правдоподобия не было выявлено значимых различий по показателю бессобытийной выживаемости ($p = 0,83$). Связь группы и необходимости вмешательства была слабой (V Крамера = 0,15). При отборе предикторов для модели прогнозирования необходимости проведения пликаций диафрагмы статистически значимые связи установлены не были.

Анализ выживаемости

За весь период наблюдения с 2019 по 2024 г. не произошло ни одной смерти среди наблюдаемых пациентов, также ни в одном случае не возникло рецидива. При этом доля пациентов, с которыми был потерян контакт после выписки из стационара составила 7,46% (5 человек). Доля пациентов, которые не смогли пройти контрольное исследование после проведенного лечения, составила 10,45% (7 человек).

ВЫВОДЫ

1. Непосредственные результаты лечения эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии с использованием единого субксифоидального доступа превосходят результаты хирургических вмешательств из однопортового и трёхпортового доступов по показателям госпитального периода, а именно: длительность пребывания в стационаре ($p < 0,01$; $p_{II-I} = 0,05$; $p_{III-I} = 0,05$; $p_{III-II} < 0,01$), длительность дренирования плевральной полости ($p < 0,01$; $p_{II-I} < 0,01$, $p_{III-II} < 0,01$) и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале через 2 часа после операции ($p < 0,01$, $p_{III-II} < 0,01$), на первые ($p < 0,01$; $p_{III-II} < 0,01$) и вторые ($p < 0,01$; $p_{II-I} < 0,01$, $p_{III-I} < 0,01$) послеоперационные сутки.

2. Результаты тимэктомий из единого субксифоидального доступа сопоставимы с результатами минимально инвазивных хирургических вмешательств из однопортового и трёхпортового доступов по показателям отдалённого периода наблюдения. Пациенты с неинвазивными опухолями тимуса имеют благоприятный прогноз в отношении развития осложнений отдалённого периода, безрецидивной и общей выживаемости.

3. Оптимальным минимально инвазивным хирургическим доступом при тимэктомии у пациентов с эпителиальными опухолями I и II стадий является единый субксифоидальный доступ, позволяющий четко идентифицировать нервные и сосудистые структуры в средостении, не требующий обязательного использования раздельной интубации легких. Увеличение ретростерального пространства с одновременным улучшением визуализации в ране возможно за счет дополнительного использования стерального ретрактора.

4. Использование единого субксифоидального доступа у пациентов с избыточной массой тела ($ИМТ \geq 30$) и эпителиальными опухолями тимуса I и II стадии при тимэктомии достаточно безопасно и эффективно, хоть и характеризуется несколько большими показателями длительности операции (125 [88,75 – 157,25] vs. 75 [65 – 95] мин, $p < 0,01$) и объёма кровопотери (50 [30 – 50] vs. 30 [0 – 50] мл, $p = 0,03$) в сравнении с трёхпортовым и однопортовым минимально инвазивными доступами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При эпителиальных опухолях тимуса I и II стадии без миастении оптимальный объем оперативного вмешательства должен включать в себя удаление опухоли с тимической клетчаткой и лимфатическими узлами переднего средостения.
2. При опухолях менее 6 см целесообразно использовать единый субксифоидальный доступ.
3. При выполнении тимэктомии из единого субксифоидального доступа в отсутствии отдельной интубации легких, в случае необходимости временного отключения одного из легких рекомендовано использовать бронхоблокатор.
4. При опухолях переднего средостения без признаков медиастинальной лимфаденопатии и инвазии в окружающие структуры выполнение гистологической верификации на предоперационном этапе не обязательно.
5. Тимэктомия из единого субксифоидального доступа завершается дренированием плевральной полости, дренаж вводится через порт ретростернально к куполу левой плевральной полости, что обеспечивает отсутствие остаточного пневмоторакса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патент № 225786 U1 РФ. Стерильный ретрактор для субкисфоидального доступа / **Е.А. Епифанцев**, В.Ю. Грицун, А.А. Кешведина, А.В. Смирнов, Ю.В. Иванов; № 2023135159, заявл. 26.12.2023; опубл. 06.05.2024.
2. Первый опыт торакоскопической тимэктомии из единого субкисфоидального доступа / **Е.А. Епифанцев**, В.Ю. Грицун, Ю.А. Хабаров, Ю.В. Иванов // Клиническая практика. – 2024. – Т. 15, № 3. – С. 40-48. – DOI:10.17816/clinpract632297.
3. Сравнительный анализ непосредственных результатов торакоскопической тимэктомии с использованием однопортового и трёхпортового доступов в лечении неинвазивных эпителиальных опухолей тимуса / **Е.А. Епифанцев**, А.В. Смирнов, В.Ю. Грицун, А.А. Кешведина, Ю.В. Иванов // Research'n Practical Medicine Journal. – 2023. – Т. 10, № 4. – С. 70-81. – DOI 10.17709/2410-1893-2023-10-4-6. – EDN KEIEYA.
4. Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии / **Е.А. Епифанцев**, В.Ю. Грицун, А.А. Кешведина, А.В. Смирнов, Ю.В. Иванов // Клиническая практика. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 103-111. – DOI 10.17816/clinpract546144. – EDN MXNUPI.

СПИСОК ТЕЗИСОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Выбор хирургического доступа при тимэктомии / **Е.А. Епифанцев**, В.Ю. Грицун, А.В. Смирнов, Ю.В. Иванов // Тезисы XV Съезда хирургов. – 24-26 октября 2023 г. – С. 437.
2. Обоснование использования программы ускоренной реабилитации в хирургии опухолей средостения / **Е.А. Епифанцев**, В.Ю. Грицун, А.В. Смирнов, Ю.В. Иванов // Тезисы XV Съезда хирургов (г. Москва). – 24-26 октября 2023 г. – С. 442.
3. Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии / **Е.А. Епифанцев**, В.Ю. Грицун, Ю.А. Хабаров, Ю.В. Иванов // Достижения в онкологии: проблемы и перспективы (конференция, г. Барнаул). – 24-26 июня 2024 г. – С. 31-32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ИКР	интерквартильный размах
ИМТ	индекс массы тела
ИЭА	истинная эритроцитарная аплазия
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОР	отношение рисков
ОШ	отношение шансов
ПЭТ-КТ	позитронно-эмиссионная томография и КТ
ЭОТ	эпителиальная опухоль тимуса
AJCC	American Joint Committee on Cancer Американский объединённый комитет по раку
IASLC	The International Association for the study for lung cancer Международная ассоциация по изучению рака легкого
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group Международная группа по изучению злокачественных новообразований тимуса
SVATS	субксифоидальная торакоскопия с видеоассистенцией
U-VATS	однопортовая торакоскопия с видеоассистенцией
VATS	трёхпортовая торакоскопия с видеоассистенцией

Заказ № _____

Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз.

Выходные данные типографии