

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНСТВА»

На правах рукописи

ЕПИФАНЦЕВ ЕВГЕНИЙ АНДРЕЕВИЧ

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ТИМЭКТОМИИ

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор,
заслуженный деятель науки РФ
Иванов Юрий Викторович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ТИМЭКТОМИЯХ.....	14
1. 1 Классификация эпителиальных опухолей тимуса.....	14
1.1.1 Гистологическая классификация.....	14
1.1.2 Молекулярная классификация.....	17
1.1.3 Стадирование эпителиальных опухолей тимуса	20
1.1.4 Диагностика эпителиальных опухолей тимуса.....	23
1.2 Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса.....	27
1.2.1 Хирургическое лечение открытым доступом	28
1.2.2 Торакоскопическая тимэктомия.....	29
1.2.3 Роботическая тимэктомия	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Общая характеристика пациентов, распределение по группам.....	38
2.2 Характеристика методов обследования.....	51
2.3 Методики выполнения торакоскопической тимэктомии.....	52
2.3.1 Торакоскопическая тимэктомия.....	53
2.3.2 Тимэктомия с использованием единого субксифоидального доступа... 59	
2.4 Методы статистической обработки данных.....	63
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
3.1 Показатели операционного периода	66
3.1.1 Показатели операционного периода при распределении на группы.....	68
3.1.2 Показатели операционного периода при субгрупповом анализе	75
3.2 Показатели госпитального периода наблюдения	84
3.2.1 Показатели госпитального периода наблюдения при распределении на группы	93

3.2.2 Показатели госпитального периода наблюдения при субгрупповом анализе.....	99
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОТДАЛЁННОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЙ.....	111
4.1 Показатели отдалённого периода наблюдения при делении по основным группам.....	112
4.2 Показатели отдалённого периода наблюдения при субгрупповом анализе	115
4.3 Анализ выживаемости	117
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130
ВЫВОДЫ.....	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тимэктомия представляет собой основной способ эффективного лечения малоинвазивных эпителиальных опухолей тимуса (ЭОТ) соответствующих I и II стадиям. Благоприятная пятилетняя выживаемость при тимомах 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% [60; 70; 90; 100; 108; 124].

Классическим доступом для тимэктомии является стернотомный, обеспечивающий превосходную визуализацию жизненно важных органов всего переднего средостения, а также возникающих в нём патологических структур [66; 74; 146].

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 [12; 20; 21; 36; 65; 101; 136; 138; 152; 168; 190]. 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 субксифоидального 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

Формулирование чётких показаний к применению того или иного минимально инвазивного доступа в хирургическом лечении ЭОТ I и II стадии остается дискуссионным. Конец XX века ознаменовался качественно новым подходом к торакальной хирургии, в это время начали появляться первые публикации о выполнении торакоскопических операций [98; 114; 145]. В настоящий момент при патологии вилочковой железы популярностью среди хирургов пользуется классический трёхпортовый (VATS) и однопортовый доступ (U-VATS). Однако, учитывая пересечение межрёберных нервов, у части пациентов может наблюдаться болевой синдром, который может стать хроническим. Необходимость решения проблемы хронического болевого синдрома привело к распространению субксифоидального доступа в торакальной хирургии (SVATS). Данный доступ выгодно выделяется среди остальных по ряду моментов, обусловленных топографической анатомией субксифоидальной области: пересечение межрёберных нервов не требуется, при этом достигается чёткая визуализация основных анатомических структур. Также в большинстве случаев исключается необходимость использования отдельной интубации главных бронхов. В актуальной отечественной библиографии данный доступ, в аспекте его эффективности оценивается в единичных работах, при этом все они – описание клинических наблюдений [5; 15; 16]. По данным литературы единый субксифоидальный доступ характеризуется меньшей кровопотерей, меньшей длительностью нахождения дренажа, количеством койко-дней пребывания в стационаре и менее выраженным болевым синдромом в области доступа. В то же время данный

доступ имеет сопоставимую с другими доступами длительность операции и частоту осложнений. Удаление опухоли тимуса посредством использования субксифоидального доступа обеспечивает не только лучшую визуализацию, но и позволяет провести тимэктомию единым блоком с окружающей медиастиальной жировой клетчаткой [105; 175]. Некоторые исследователи отмечают определённые сложности реализации данного доступа при наличии у пациента ожирения и индекса массы тела (ИМТ), превышающего значение в 30 кг/м². Также существуют данные о несколько большей частоте осложнений у пациентов с сердечной недостаточностью. В связи с этими обстоятельствами авторы предупреждают о необходимости ограниченного применения SVATS среди пациентов данных категорий [115; 139]. Ввиду того, что ретростернальное пространство и переднее средостение характеризуются небольшим объёмом, то избыток жировой клетчатки при ожирении сверх того редуцирует это пространство и увеличивает риски ятрогенной травмы диафрагмального нерва и частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Так же следует отметить, что выполнение единого субксифоидального доступа может сопровождаться сдавлением камер сердца, ввиду чего его использование у пациентов с сердечной недостаточностью должно быть тщательно взвешено во избежание кардиальных осложнений.

В дополнение к этому, в большинстве исследований по данному вопросу ограничено представлены данные, связанные с анализом выживаемости пациентов, поэтому необходимо дальнейшее изучение оценки лечебного эффекта тимэктомии по методике SVATS при хирургическом лечении ЭОТ. Поскольку тимэктомия из субксифоидального доступа все еще является относительно новым и малораспространённым хирургическим доступом, требующим достаточно высокой квалификации хирургов, то накопленный опыт хирургов в отдельных клинических центрах может иметь различный уровень и оказывать определенное влияние на результаты лечения и частоту

осложнений. Таким образом, оценка доступа SVATS в настоящий момент остается актуальной задачей.

Обобщая вышеприведенные аргументы, можно выделить следующие моменты, в настоящее время требующие дополнительного изучения в отношении единого субкисфоидального доступа:

1. Недостаточно клинического материала для адекватного определения эффективности данного доступа, имеется лишь нескольких клинических наблюдений в отечественной литературе и недавний англоязычный мета-анализ (включил только 563 наблюдения) [174];
2. Многие авторы отмечают высокую техническую сложность методики, пока не определена кривая обучения;
3. Не определена эффективность выполнения тимэктомии из субкисфоидального доступа при III стадии заболевания по Масаока;
4. Нет сравнительного анализа лечебного эффекта на выживаемость пациентов при использовании различных вариантов торакоскопических доступов.

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 субкисфоидального 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 субксифоидального доступа у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий и избыточной массой тела.

Научная новизна работы

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 субксифоидального доступа в сравнении с классическими однопортовым и трёхпортовым 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 субксифоидального доступа при хирургическом лечении неинвазивных тимом, подтверждены его безопасность и эффективность.

Теоретическая и практическая значимость

Доказано, что тимэктомия выполненная из единого субксифоидального доступа обеспечивает лучшую визуализацию ключевых анатомических структур средостения, таких как диафрагмальные нервы, аортокавальный промежуток, левой плечеголовой вены, что в свою очередь упрощает

проведение диссекции. Путём применения стернального ретрактора оригинальной конструкции для субксифоидального доступа усовершенствована методика торакоскопии из единого субксифоидального доступа (патент на полезную модель № 225786 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/02. Стернальный ретрактор для субксифоидального доступа – представлено на Рисунке 1). Доказана эффективность использования единого субксифоидального доступа у пациентов с избыточной массой тела. Данная методика может быть рекомендована для применения в торакальных отделениях.



Рисунок 1 – Патент на полезную модель «Стернальный ретрактор для субксифоидального доступа»

Методология исследования

Предмет исследования: изучение влияния вида видеоторакоскопического доступа на ранние и отдалённые результаты лечения тимом I и II стадий.

Исследование являлось нерандомизированным открытым продольным ретроспективно-проспективным.

Объектом исследования стали 67 больных с тимомами I и II стадий, оперированные на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» в период с января 2019 г. по май 2024 г.

На основании вида торакоскопического доступа и количества используемых портов пациенты были разделены на 3 основные группы: в группу I (n = 23) вошли пациенты с однопортовым доступом; группа II (n = 28) включала в себя пациентов с трёхпортовым доступом; группа III (n = 16) состояла из пациентов с единым субкисфоидальным доступом.

Оценка результатов хирургического лечения производилась по интраоперационным данным, характеру течения раннего и отдаленного послеоперационного периода, развитию осложнений и частоте рецидивов.

Все пациенты прошли комплексное предоперационное обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки с в/в контрастированием. Оценка произведена в предоперационном, послеоперационном, госпитальном и отдалённом периоде (через год после выполнения хирургического лечения). Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования операционного материала с целью верификации диагноза.

Статистическая обработка показателей выполнялась с помощью программ Microsoft Office Excel, программное обеспечение StatTech v. 4.2.7 (©ООО «Статтех», Россия, 2024). Сопоставимость групп контролировалась с помощью критериев, соответствующих варианту распределения данных, использовались различные методы корреляционного и регрессионного анализа. При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Положения, выносимые на защиту

1. Предпочтительным методом хирургического лечения эпителиальных опухолей тимуса I – II стадии является торакоскопическая тимэктомия.

2. Тимэктомия выполненная по методике единого субкисифоидального доступа характеризуется лучшими непосредственными результатами хирургического лечения в сравнении с классическим трехпортовым и однопортовым минимально инвазивным доступом.

3. Тимэктомия выполненная из единого субкисифоидального доступа не ухудшает отдаленные результаты хирургического лечения в сравнении с классическим трехпортовым и однопортовым минимально инвазивным доступом.

4. Выполнение тимэктомии из единого субкисифоидального доступа у пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² безопасно при условии дополнительного использования стернального ретрактора.

Степень достоверности и апробация 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 субкситеоидального 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

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и направлениям исследования: пунктам–1 (изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний), 3 (обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов.), 4 (экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.), 6 (экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических).

Внедрение в практику

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

Личный вклад соискателя

Соискателем самостоятельно выполнен анализ доступной литературы по рассматриваемому вопросу, разработан дизайн исследования, собран и проанализирован клинический материал. Автор самостоятельно выполнял оперативные вмешательства, также проводил курацию на всех этапах лечения больных, включенных в настоящее исследование. Создание базы данных с последующей статистической и графической обработкой выполнено лично автором. Иллюстрации, сопровождающие данную работу, также созданы

лично автором. В ходе работы автор разработал и оформил 1 патент на полезное изобретение.

Публикации по теме работы

В рамках темы диссертации в печать вышли 3 статьи в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный Высшей Аттестационной Комиссией Минобрнауки России:

1. Первый опыт торакоскопической тимэктомии из единого субксифоидального 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.

2. 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. Кешвединова, 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.

3. Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии / Е.А. Епифанцев, В.Ю. Грицун, А.А. Кешвединова, А.В. Смирнов, Ю.В. Иванов // Клиническая практика. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 103-111. – DOI 10.17816/clinpract546144. – EDN MXNUPI.

Структура и объём 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.

В работе представлены 41 таблица и 65 рисунков. Список литературы включает 200 источников, из которых 32 отечественных и 168 зарубежных.

Глава 1. ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ТИМЭКТОМИЯХ

1. 1 Классификация эпителиальных опухолей тимуса

1.1.1 Гистологическая классификация

Исторически гистологическая классификация опухолей тимуса претерпела множество изменений. Вариативность классификаций, предложенных за XX век обусловлена редкостью патологии и сложной клеточной архитектурой тимуса, что проявляется в виде своеобразного многообразия лимфоидных и эпителиальных клеток в различных пропорциях, приводящего к значительной морфологической гетерогенности и неправильным представлением о том, какой клеточный компонент действительно является неопластическим. Первая классификация, предложенная Дж. Юингом (J. Ewing) в 1916 г., использовала неоднозначную номенклатуру – «лимфосаркома или тимома» – для определения разнообразных опухолей, которые, вероятно, сочетали в себе признаки лимфом вместе с истинными тимомами [62]. В 1948 г. Э. Ловенгаупт (E. Lowenhaupt) высказала утверждение об эпителиальном генезе опухолей тимуса и необходимости их удаления, как основного метода лечения [113]. В 1961 г. группа авторов под руководством П. Бернац (P. Bernatz) предложила морфологическую классификацию опухолей тимуса, основанную на форме эпителиальных клеток и соотношения последних и лимфоцитов [45]. Авторы выделили 4 типа тимом: преимущественно лимфоцитарные, эпителиальные, смешанные и веретенчатые. В течение нескольких десятилетий данная классификация использовалась в США как основополагающая. Впоследствии Г. Левин и Х. Розаи (G. Levine, J. Rosai) в 1978 г. предложили ограничить

обозначение «тимомы» опухолями эпителиального происхождения тимуса, независимо от наличия тимоцитарного компонента, исключив раз и навсегда классификацию других опухолей тимуса по клеточному признаку, таких как карциноиды, герминогенные опухоли и злокачественные лимфомы. Их классификация представляла собой упрощенную двухуровневую систему, позволяющую отличать инкапсулированные тимомы от инвазивных. В будущем Г. Левин и Х. Розаи (G. Levine, J. Rosai,) стали разделять доброкачественный и злокачественный вариант тимом. Злокачественные тимомы были разделены на инвазивные тимомы (тип I) и цитологически злокачественные тимомы (тип II), что позволило включить в классификацию карциному тимуса [103]. Эта классификация получила широкое признание и применялась в течение многих лет.

В 1985 г. докторами М. Марино и Г. Мюллер-Гермелинк (M. Marino, H.K. Müller-Hermelink) были выявлены новые подтипы опухолей тимуса: медуллярные, смешанные, преимущественно медуллярные, преимущественно кортикальные тимомы и карциномы тимуса. В дальнейшем их классификация была обновлена с введением понятия «высокодифференцированная карцинома тимуса» [117].

По мере накопления опыта в 1999 г. под эгидой ВОЗ группой патологов под руководством Х. Розаи (J. Rosai) была создана первая международная классификация эпителиальных опухолей тимуса [144]. Данная классификация соответствовала современным требованиям, где тимомы распределялись по типам (от А до С), отдельно выделялись нейроэндокринные опухоли. В настоящий момент данная классификация не утратила актуальности и используется ее версия от 2021 г. [116].

В последнем пересмотре классификация сохраняет ту же концептуальную схему. Исходя из морфологических характеристик эпителиальных клеток и количества неопухолевых лимфоцитов тимомы подразделяются на пять подтипов (А, АВ, В1, В2, В3) [180]. Были исключены из категории тимом микроскопическая и склерозирующая тимомы, которые

теперь считаются нодулярной эпителиальной гиперплазией тимуса без признаков злокачественного роста. Появились три новых редких подтипа карциномы тимуса: микронодулярная карцинома тимуса с лимфоидной гиперплазией, злокачественный аналог микронодулярной тимомы с лимфоидной стромой; гиалинизирующая светлоклеточная карцинома, аналогичная карциноме слюнных желез; тимический сальный рак, сходный с одноименной опухолью кожи.

Тимома – наиболее распространенная эпителиальная опухоль тимуса (Рисунок 2) с частой встречаемостью 75–85%, которая характеризуется тимусоподобной органоидной дифференцировкой, включая дольковый рост, наличие периваскулярных пространств и внутриопухольевую инфильтрацию незрелыми Т-клетками [180]. В данных опухолях только эпителиальный компонент является неопластическим. Отличительная гистология тимом связана с широко распространенными аутоиммунными и иммунодефицитными состояниями, на фоне которых может протекать развитие опухоли.

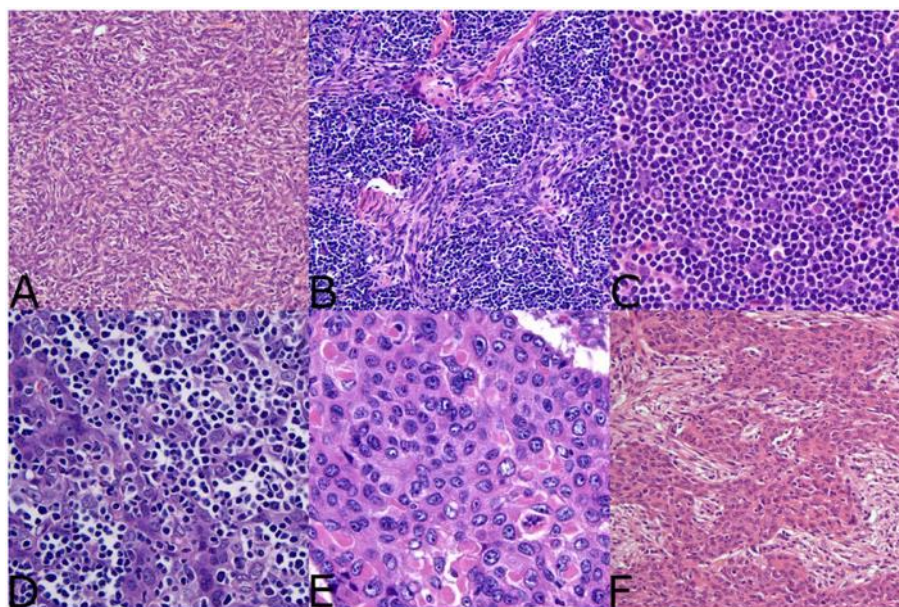


Рисунок 2 – Гистологическая классификация тимомы по ВОЗ [166]: А – тимома типа А; В – тимома типа АВ; С – тимома типа В1; D – тимома типа В2; Е – атипичная тимома (тип В3 по ВОЗ); F – метапластическая тимома

Тимомы типа А представляют собой опухоль, состоящую обычно из веретенообразных и овальных клеток, с небольшим количеством или без примеси незрелых лимфоцитов.

Тимомы типа АВ состоят из различных пропорций компонента веретенообразных клеток с низким содержанием лимфоцитов (тип А) и компонента, богатого лимфоцитами (тип В-подобного), со значительной популяцией незрелых Т-клеток.

Тимомы типа В1 характеризуется повторением цитоархитектурных особенностей неинволютированной нормальной коры тимуса с наличием участков медуллярной дифференцировки.

Тип тимомы В2 (кортикальный) представляет собой богатую лимфоцитами эпителиальную опухоль тимуса, состоящую из полигональных опухолевых клеток, сопровождаемых многочисленными незрелыми Т-клетками. Опухолевые клетки встречаются с плотностью выше, чем у нормального тимуса и тимомы типа В1.

Тип тимомы В3 (эпителиальный тип) – опухоль, включающая в себя в основном слабо или умеренно атипичные полигональные опухолевые клетки с присутствием небольшого количества неопухолевых незрелых Т-клеток.

Карциномы и нейроэндокринные опухоли тимуса встречаются гораздо реже, чем тимомы, составляя 14–22% и 5 % соответственно [61; 67; 180]. Данный вид опухоли характеризуется инвазивным ростом и высоким риском развития поражения медиастинальных лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов. Паранеопластические синдромы, которые обычно наблюдаются у пациентов с тимомой, встречаются крайне редко.

1.1.2 Молекулярная классификация

Несмотря на разработанную гистологическую классификацию в настоящий момент остаются нерешённые вопросы, связанные с определением

типов ЭОТ, ассоциированных с разнообразным поведением опухолевой клетки. Выявлено, что в некоторых случаях клиническое и биологическое поведение может отличаться между опухолями с аналогичной гистологией [167]. Ввиду этого возник вопрос о изучении молекулярной природы ЭОТ. По мере внедрения методов секвенирования ДНК и РНК получены новые данные о молекулярной природе ЭОТ. Основной задачей молекулярного анализа помимо создания молекулярной классификации является выявление точек приложения для таргетной терапии, что особенно важно при нерезектабельных процессах [96]. В исследовании 2017 г. под руководством Г. Ли (G. Lee) изучались молекулярные характеристики вариаций генетических изменений тимомы с использованием метода сравнительной геномной гибридизации на основе микрочипов комплиментарной ДНК (CGH) [99]. По полученным данным удалось разделить тимомы на следующие генетические группы: 1) группа GTF2I – характеризуется соответствием тимомам типов А и АВ с наличием мутации в более 70% случаев; 2) группа связанная с повышенной экспрессией генов, связанных с передачей сигналов Т-клеток (CD8A, CD8B, CD3D, CTLA4); 3) группа с отсутствием хромосомной нестабильности (тимомы В2), которая содержит простые кариотипы и низкую частоту хромосомных аномалий; 4) группа хромосомной нестабильности (тимомы В3, карциномы тимуса), Она характеризуется более сложными кариотипами с повышенной частотой хромосомных аномалий.

В 2018 г. была опубликована еще одна фундаментальная работа по молекулярному анализу под руководством М. Радовича (M. Radovich) [140]. В ходе исследования было проведено секвенирование РНК и создана система молекулярной классификации, в которой тимомы были отнесены к одному из трех молекулярных подтипов, а карцинома тимуса – к четвертому типу. Данная классификация базировалась на присутствии частых мутаций GTF2I и экспрессии кластера микро-РНК С19 в генных кластерах Тимомы А и АВ. Третий молекулярный подтип тимомы представляет собой В-подобный генный кластер, характеризующийся отсутствием как мутаций GTF2I, так и

сверхэкспрессией кластера микро-РНК С19, что соответствует большей связи с миастенией.

Молекулярная классификация тимом, вероятно, когда-нибудь в будущем заменит традиционные системы гистоморфологической классификации, однако на данный момент пока отсутствуют стойко повторяющиеся клинически значимые мутации, что в свою очередь делает невозможным этот переход. Также в настоящее время нет единого мнения в отношении лекарственной терапии, нацеленной на молекулярные мутации. В ходе проведенного клинического исследования REMORA продемонстрирована эффективность препарата Левантиниб у пациентов с распространенной карциномой тимуса [148]. В это исследование, проведенное в восьми учреждениях в Японии, были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической карциномой тимуса, которые получили минимум один курс химиотерапии препаратами на основе платины, далее пациенты получали 24 мг Левантиниба перорально один раз в день в течение 4-недельных циклов до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых побочных эффектов. В исследование было включено 42 пациента. Медиана срока наблюдения составила 15,5 [13,1 – 17,5] месяцев. Частота объективного ответа составила 38% (90% ДИ 25,6 – 52, $p < 0,0001$). У 16 (38%) из 42 пациентов наблюдался частичный ответ, а у 24 (57%) – стабилизация заболевания.

В 2018 г. опубликованы результаты исследования Пембролизумаба в лечении карциномы тимуса, которая прогрессировала после одной линии химиотерапии на основе препаратов платины [69]. Пациенты получали 200 мг препарата каждые 3 недели в течение 2 лет. Было исследовано 39 пациентов, медиана срока наблюдения составила 20 [14 – 26] месяцев. Доля пациентов, получивших ответ, составила 22,5% (95% ДИ 10,8 – 38,5); у одного пациента (3%) наблюдали полный ответ, у восьми (20%) пациентов отмечен частичный ответ, а 21 (53%) пациент достигли стабилизации процесса. Наиболее распространенным побочным явлением 3 или 4 степени были повышение

аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (13% пациентов), развитие тяжелой аутоиммунной токсичности (15% пациентов), в том числе у двух (5%) пациентов с миокардитом. На момент проведения анализа было зарегистрировано 17 летальных исходов, но ни одного случая смерти из-за токсичности.

Исследование PRIMER, в ходе которого был исследован препарат Ниволумаб, показало свою неэффективность в лечении нерезектабельной карциномы тимуса [87].

Ожидается, что дальнейшие исследовательские работы займутся анализом новообразований тимуса для выявления их молекулярных характеристик, которые определяют новые варианты типирования на основе морфологических и молекулярных параметров. Такая новая группировка может быть использована с целью определения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения пациентов с эпителиальными опухолями тимуса. Расширенное определение генетической последовательности является наиболее ценным для пациентов с тимокарциномами, так как это значительно облегчает верификацию диагноза и, в редких случаях, помогает выбрать лечение в случае обнаружения клинически значимой мутации.

1.1.3 Стадирование эпителиальных опухолей тимуса

Определение стадий эпителиальных опухолей тимуса (ЭОТ) ранее (до 2014 года) производилось в соответствии с системой Масаока-Кога (Masaoka-Koga), Таблица 1 [57; 93].

Таблица 1 – Стадии ЭОТ, Масаока-Кога (Masaoka-Koga)

Стадия	Критерий	TNM классификация
I	На микроскопическом и макроскопическом уровнях зафиксировано отсутствие распространения опухолевого процесса за пределы капсулы железы, опухоль полностью ограничена капсулой.	$T_1N_0M_{0-I}$
II	(А) Инвазия, выявленная микроскопически, через капсулу без поражения плевры и перикарда	$T_{1a}N_0M_{0-Ia}$
	(В) Инвазия, определяемая макроскопически, в соседнюю жировую клетчатку без поражения плевры средостения и перикарда	$T_{1a}N_0M_{0-Ia}$
III	(А) Макроскопическая видимое распространение в прилежащие органы: плевру средостения, перикард и легкое, без проникновения в крупные сосуды	$T_{1b}N_0M_{0-Ib}$ $T_2N_0M_{0-II}$ $T_3N_0M_{0-IIa}$
	(В) Макроскопическая видимое распространение в окружающие органы: перикард, плевру, легкое, трахею, пищевод, миокард, с вовлечением крупных сосудов	$T_4N_0M_{0-IIIb}$
IV	(А) Распространение в плевру и перикард	$T_{любая}N_{0-1}M_{0-Ia-IVa}$
	(В) Отдаленные метастазы, распространившиеся лимфогенным и гематогенным путями	$T_{любая}N_{любая}M_{Ib-IVb}$

Для обеспечения унификации, Международная ассоциация по изучению рака легкого и Международная группа по изучению злокачественных опухолей тимуса, внедрили системы определения стадии опухолей на основе системы TNM (Таблица 2) [122]. Указанные классификационные системы полностью согласуются и могут применяться независимо.

Таблица 2 – Определение категорий TNM при тимомах и раке тимуса
(8 издание AJCC, 2018 г.)

Первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль не вышла за пределы вилочковой железы или распространяется на медиастинальную клетчатку; может вовлекать медиастинальную плевру
T1a	Медиастинальная плевра не вовлечена
T1b	Медиастинальная плевра поражена
T2	Опухоль врастает в перикард (либо частично, либо на всю толщину)
T3	Опухоль вовлекает легкое, брахиоцефальную вену, верхнюю полую вену, диафрагмальный нерв, грудную клетку или распространяется экстраперикардially на легочную артерию или вену
T4	Опухоль вовлекает аорту, интраперикардially легочную артерию, миокард, трахею, пищевод
Регионарные лимфатические узлы	
Nx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Наличие метастазов в передних (претимических) лимфатических узлах
N2	Наличие метастазов в глубоких лимфатических узлах грудной клетки и шейных лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы
M1a	Изолированное поражение плевры или перикарда
M1b	Внутрипаренхиматозные узлы в легком и отдаленные метастазы

1.1.4 Диагностика эпителиальных опухолей тимуса

На ранних стадиях заболевания у большей части пациентов отсутствует специфические жалобы, данное обстоятельство объясняет сложность постановки первичного диагноза. Отсутствие клинических проявлений опухоли зависит от гистологической структуры, степени инвазии в структуры средостения и наличия аутоиммунных заболеваний. Миастения является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, наблюдаемым у пациентов с ЭОТ. У 30 – 44% пациентов с тимомой имеются симптомы миастении во время постановки диагноза [44; 64].

Другие описанные паранеопластические синдромы включают истинную эритроцитарную аплазию и гипогаммаглобулинемию, известную как синдром Гуда (R. Good), системную красную волчанку и полимиозит [18; 44; 73; 80; 121; 133; 143; 151; 169; 176; 186].

В настоящий момент патофизиология аутоиммунных заболеваний при ЭОТ изучена недостаточно, предполагается, что она связана с нарушением регуляции нормальной иммунной функции тимуса. В нормальной эпителиальной ткани тимуса незрелые предшественники Т-клеток подвергаются положительной и отрицательной селекции для предотвращения реакции с аутоантигенами. При тимомах риск аутоиммунных заболеваний увеличивается из-за аномальной архитектуры тимуса в сочетании с дополнительными патологическими особенностями, которые влияют на положительную и отрицательную селекцию Т-клеток. Неопластические эпителиальные клетки минимально экспрессируют главный комплекс гистосовместимости класса II, который играет жизненно важную функцию в положительной селекции Т-клеток. Белок-аутоиммунный регулятор, который является важным фактором отрицательной селекции Т-клеток, отсутствует более чем в 95% случаев тимом [179]. Интересно, что при карциноме тимуса аутоиммунные заболевания встречаются редко и в результате этого данных о

потенциальных механизмах, приводящих к развитию аутоиммунных заболеваний в этой подгруппе, недостаточно [151].

Если выполнение тимэктомии, как хирургического метода лечения миастении не вызывает сомнений, то интересен опыт лечения истинной эритроцитарной аплазии сопряженной с тимомой. Истинная эритроцитарная аплазия (ИЭА) на фоне тимомы встречаются редко - в 5–13% случаев. ИЭА может иметься дополнительное осложнение в виде тимомы, тогда как ИЭА появляется примерно в 2–5% случаев тимомы [54; 102]. В публикации 2010 г. Д. Хуанга и М. Ву (D. Jiang, M. Wu) был показан опыт лечения 3 пациентов с ИЭА, сопряженной с тимомой. На фоне выполненной тимэктомии авторы получили удовлетворительный результат в виде коррекции анемии [80]. По данным литературы у пациентов с ИЭА и ассоциированной тимомой на исход может влиять морфология опухоли. Полагают, что этиология сочетанной тимомы и ИЭА связана с нарушением Т-клеток. Имеется гипотеза, что тимома или тимус имеют общий антиген с эритробластами, что может объяснить развитие ИЭА с тимомой [119].

В исследовании М. Хирокава (M. Hirokawa) от 2008 г. представлен опыт лечения 36 пациентов с ИЭА перенесших тимэктомию [78]. Хирургическое лечение проводилось с ожиданием улучшения анемии. Оперативное лечение было рекомендовано в качестве первоначального лечения ИЭА, связанной с тимомой, с ожидаемым уровнем гематологического ответа 25–30%. В ходе исследования пять пациентов получили только хирургическую помощь после диагностики анемии; у двух пациенток не было никакого улучшения анемии, и клинический ответ на удаление тимомы не мог быть оценен у трех других пациентов. Аналогичный результат получила доктор К. Томпсон (C. Thompson) [169]. В ходе исследования было установлено, что тимэктомия была недостаточной для нормализации эритропоэза у всех 13 пациентов, прошедших лечение, но иммуносупрессивная терапия была эффективной в качестве адъювантного лечения. Учитывая, что у части пациентов ИЭА развивалась через определенное время после удаления тимомы, возникает

вопрос о роли тимомы в патогенезе ИЭА. Учитывая редкость данной патологии большинство авторов считает необходимым продолжение исследований по данной тематике.

Фактически, ЭОТ в 30% случаев протекают полностью бессимптомно, и нередко является случайной находкой во время рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии (КТ). При клинической картине спектр симптомов включает различные проявления: у пациентов наблюдаются респираторные осложнения и нарушение работы сердца из-за внутригрудной компрессии, обусловленной, как правило, размером образования.

В целях планирования тактики лечения основной задачей диагностики является определение стадии процесса. Ввиду необходимости разделения опухолей по наличию инвазии в смежные структуры средостения, золотым стандартом является проведение КТ органов грудной клетки с рентгенконтрастным усилением. Что даёт возможность определить морфометрические параметры опухоли, выявить степень местного распространения, оценить наличие изменений в лимфоузлах и обнаружить признаки метастазирования [3; 17; 27; 28; 42; 52; 56; 68; 79; 135; 147]. Ряд авторов пытались соотнести КТ картину опухолей переднего средостения с морфологией опухоли. Так в исследовании С. Хан (X. Han) был проведен анализ КТ сканов 159 пациентов с целью выявления возможной связи с клиническими характеристиками в зависимости от стадии процесса [76]. Некоторые особенности визуализации продемонстрировали значительные различия между группами в связи с клиническими характеристиками и без них. Среди всех особенностей визуализации наблюдались значительные различия между поражениями стадий I/II и III/IV по размеру опухоли, кальцификации, инфильтрации окружающего жира, сосудистой инвазии, плевральным узлам, релаксации диафрагмы. Размер опухоли (ОШ = 1,261, $p = 0,014$), сосудистая инвазия (ОШ = 2,526, $p = 0,023$), плевральные узелки (ОШ = 2,22, $p = 0,048$) и легочные узелки (ОШ = 3,106, $p = 0,006$) были идентифицированы как независимые факторы риска. Размер опухоли, контур,

внутренняя плотность, инфильтрация окружающей жировой клетчатки и плевральный выпот значительно различались между тимоматами низкого и высокого риска. Некоторые особенности компьютерной томографии продемонстрировали значительную корреляцию с клиническими характеристиками и гистологическими типами у пациентов с тимоматами. Понимание нюансов компьютерной томографии органов грудной клетки может улучшить планирование на дооперационном этапе и облегчить разработку лечебной тактики для пациента с опухолью тимуса.

Томография на основе магнитного резонанса (МРТ) относительно недавно достигла того уровня развития технологии, когда помехи, вызванные движением сердца и лёгких, могут быть скорректированы с использованием различных протоколов синхронизации. Данные особенности метода объясняют малую распространённость применения этой диагностической модальности. Тем не менее, МРТ характеризуется высокой точностью в отношении оценки степени прорастания в окружающие ткани и лоцировании опухоль-ассоциированного тромба при компрессии *v. cava superior* [19; 51; 91; 127].

В рамках современного подхода проведение ПЭТ-КТ с применением глюкозы, меченой фтором (^{18}F) при верификации ЭОТ используется редко и в немногих учреждениях, что требует дальнейшего накопления научных данных. Однако, имеются данные о взаимосвязи между типами опухолей по классификации ВОЗ и выраженностью накопления контраста в ткани опухоли [123; 154; 164]. В одной из работ приводится пороговое значение индекса аккумуляции препарата, типичное для тимокарциномы, которое равно 7,1. Гистологические типы В2 и В3 также накапливают больше ^{18}F -дезоксиглюкозы чем типы А, АВ и В1 [97].

Такое значимое развитие лучевых диагностических модальностей при соответствии прогрессии эпителиальных опухолей тимуса не требует проведения каждому пациенту процедуры гистологического подтверждения. Однако, в ситуации выявления диссеминированного процесса, требующего

проведения химиотерапии, и исключения лимфомы являются показаниями к выполнению биопсии. В настоящий момент наиболее часто используется метод трансторакальной трепано-биопсии, который позволяет получить необходимый гистологический материал для определения типа опухоли переднего средостения. При данной методике чаще всего используется навигация посредством УЗИ контроля или путем совмещения с КТ изображением. Так же в арсенале врачей остаются инвазивные методики (диагностическая торакоскопия, передняя медиастинотомия), но по мере развития технологий в настоящее время используются все реже. Методика тонкоигольной аспирационной биопсии, которая раньше использовалась для получения верификации в соответствии с современными клиническими рекомендациями, не рекомендуется к проведению ввиду низкой информативности. В то же время трансторакальная трепанобиопсия лишена этих недостатков, в связи с чем она является модальностью выбора при наличии необходимости в гистологическом подтверждении [1; 2; 17; 24; 70].

1.2 Хирургическое лечение эпителиальных опухолей тимуса

В 1936 году А. Блэлок (A. Blalock) впервые провел целенаправленную тимэктомию через стернотомный доступ, удалив опухоль тимуса у пациента, страдавшего миастенией [46]. Этот момент по праву можно назвать первой вехой в развитии методов тимэктомии. Но применение системного подхода в использовании тимэктомии для лечения пациентов с миастенией принадлежит английскому хирургу Дж. Кейнсу (G. Keynes). Из-под его руки в 1949 г. вышла первая публикация, отражающая клинический опыт проведения тимэктомии стернотомным доступом у 89 пациентов [88]. В дальнейшем удаление тимуса закрепит своё положение в качестве хирургического метода лечения генерализованной миастении.

Последняя декада предыдущего столетия ознаменовалась появлением первого опыта торакоскопических методов. О первом опыте торакоскопического удаления тимуса доложили в 1992 г. врачи Р. Ландрено и М. Мэк (R.J. Landreneau, M.J. Mack), выполнив тимэктомию из левостороннего 5-портового доступа [98]. Отечественным первопроходцем в данном направлении стал Е.И. Сигал в 1994 г., торакоскопически удалив кистозное образование тимуса [25]. После чего последующее развитие хирургического доступа к тимусу станет усовершенствоваться в направлении минимально инвазивных методик.

1.2.1 Хирургическое лечение открытым доступом

Хирургическое вмешательство, предполагающее удаление опухоли вместе с тканью тимуса, клетчаткой переднего средостения и выполнением диссекции в области аортального окна и аорто-кавальной зоны, демонстрирует наиболее низкие показатели безрецидивной выживаемости на I и II стадиях ЭОТ [70; 106; 146; 152; 165; 170; 171; 178]. В то же время существует концепция органосохраняющей тимэктомии с резекцией только опухоли (ограниченная резекция) [14; 126; 130; 185; 192]. В основе данного подхода лежит убеждение в том, что формирование отрицательного края резекции и сохранение капсулы новообразования являются основными предикторами благоприятной безрецидивной выживаемости при лечении тимом I и II стадии. В то же время имеются данные о том, что у некоторых пациентов (2%) уже имеется метастазирование в регионарные лимфатические узлы [192]. Тезис, привлекающий внимание, был изложен в результате проведения мета-анализа в 2021 г., включившего в себя в общей сложности 2310 пациентов из семи центров азиатского региона и анализирующий клинические исходы при выполнении ограниченной и расширенной тимэктомии на начальных стадиях заболевания (I, II) [137]. Авторы

продемонстрировали схожие онкологические результаты в независимости от объема хирургического вмешательства. К ограничивающим факторам данного исследования можно отнести десятилетний срок наблюдения и ретроспективный анализ данных. Ограничением такого подхода может служить наличие миастении, в целях коррекции которой необходимо удаление всей тимической клетчатки.

1.2.2 Торакоскопическая тимэктомия

Неинвазивная тимома является прямым показанием к проведению тимэктомии. Следование принципам радикализма позволяет достичь десятилетней выживаемости на уровне 90% при I стадии, а в случае, если операция была проведена на II стадии, этот показатель достигает 70%, что является благоприятным онкологическим прогнозом [146; 149]. Классически данный объем хирургического вмешательства реализовывался стернотомным доступом, который имеет высокий профиль безопасности и эффективности у пациентов с данной патологией [12; 13; 29; 85]. Среди его непревзойдённых преимуществ, главным является возможность чётко определить границы опухоли и соседних анатомических образований, а также удобство выполнения манипуляций оперирующим хирургом. Но также ключевыми недостатками стернотомного доступа являются выраженный болевой синдром, пропорциональный величине нанесённой хирургической травмы, более высокие риски септических осложнений места доступа и более продолжительной госпитализацией, и реабилитацией.

С течением времени было накоплено достаточное количество данных, подтверждающих, что торакоскопический доступ позволяет малоинвазивно, эффективно и безопасно лечить патологии вилочковой железы, при этом не жертвуя показателями, отражающими онкологическую радикальность проведенного вмешательства. Понимание этого факта хирургами привело к

закономерному увеличению распространённости торакоскопического доступа [3; 4; 6–8; 13; 14; 22; 23; 26; 31; 32; 35; 40; 53; 63; 92; 120; 131; 138; 152; 170; 171; 187; 188; 191; 193].

Согласно выводам, сформулированным в мета-анализе, опубликованном в 2016 г. под авторством К. Ки, Б. Вонг (K. Qi, B. Wang) и Ю. Янг (Y. Yang) на основании ретроспективных исследований, сравнивавших стернотомный и торакоскопический доступы, последний показал превосходство по всем параметрам, таким как время длительности операции, интраоперационная кровопотеря и частота послеоперационных осложнений [138; 191]. Со временем появились различные модификации торакоскопических доступов, которые отличались количеством используемых портов во время операции.

На основании опыта лечения 100 пациентов с миастенией в публикации 2004 г. М. Зелински (M. Zielinski) сообщает о выполнении «максимальной тимэктомии» субкисфоидальным и чрезшейным доступами. Согласно описанной методике, используя два стернальных ретрактора, производится поднятие грудной клетки за грудину, приводящее к увеличению относительного объёма переднего средостения. Такой приём позволяет произвести лимфодиссекцию в более широких пределах: из аорто-кавального промежутка, паратрахеального пространства до бифуркации трахеи и до перешейка щитовидной железы. При этом в публикации сообщается о высокой частоте эктопии ткани тимуса – у 68,4% пациентов, что резонно послужило обоснованием расширения объёма вмешательства в случае миастении [197].

Наиболее актуальными и распространёнными вариантами, среди существующих в настоящее время, доступов являются: однопортовый торакоскопический, трёхпортовый торакоскопический и субкисфоидальный.

Торакоскопическая тимэктомия через однопортовый и трёхпортовый доступы

Техника проведения вмешательства. Позиция с углом в 30° с помещением валика под правую половину грудной клетки является оптимальной для положения больного на операционном столе. Такое расположение позволяет выполнить отведение правой верхней конечности для открытия доступа к подмышечной области (Рисунок 3).

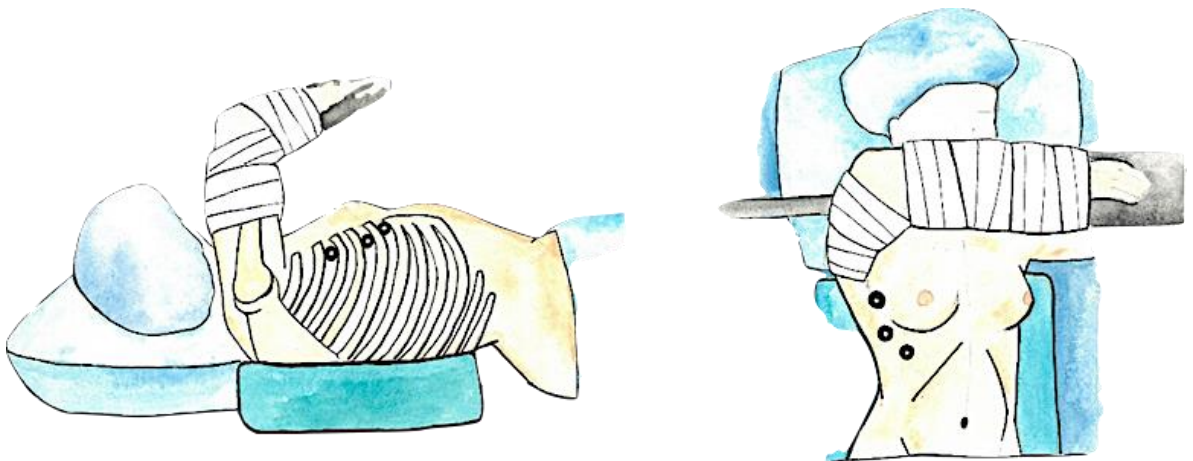


Рисунок 3 – Расположение больного на операционном столе при торакоскопической тимэктомии

Классический трёхпортовый (VATS) и однопортовый (U-VATS) доступ при торакоскопической тимэктомии полностью отвечает критериям миниинвазивности (Рисунок 4). При выполнении VATS тимэктомии размещение троакаров происходит следующим образом (Рисунок 4Б):

1. Троакар размером 10 мм вводится в V межреберье, ориентируясь на переднюю подмышечную линию.
2. Троакар диаметром 5 мм размещается в III межреберье, ориентируясь на среднюю подмышечную линию.

3. Для установки оптики с углом 30 градусов используется третий троакар размером 10 мм, который вводится в V межреберье по среднеключичной линии.

В рамках техники U-VATS разрез не превышает 4 см и выполняется в V межреберье на уровне передней подмышечной линии (4А). Принципиальных различий в данных доступах нет. Определяющие отличия характеризуются количеством используемых портов. Использование торакоскопического доступа в независимости от количества портов рекомендовано к использованию при опухолях не более 8 см [35].

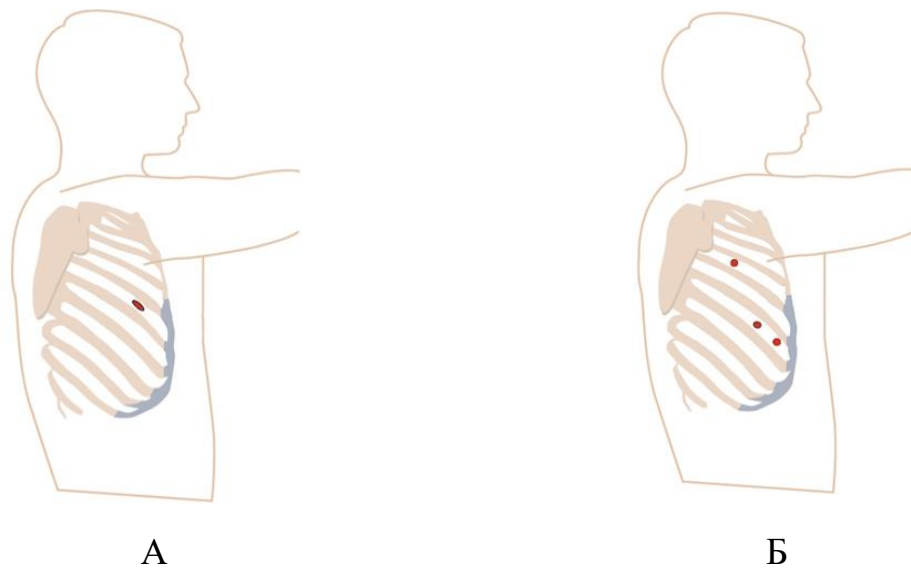


Рисунок 4 – Расположение портов при торакоскопической тимэктомии.
А – U-VATS, Б – VATS

Учитывая особенности топографии органов средостения, хирург должен планировать сторону операционного доступа (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение выбора стороны доступа при тимэктомии

	Правосторонний доступ	Левосторонний доступ
Преимущества	Контроль критических сосудистых структур	Проще удалять преимущественно левостороннюю опухоль
	Контроль конfluence плечевой вены при диссекции	Упрощенная диссекция аортального окна
	Удобнее для праворуких хирургов	Удобнее для леворуких хирургов
Недостатки	Сложная визуализация левого диафрагмального нерва	Отсутствие контроля критических сосудистых структур

Вне зависимости от стороны, выбранной для вмешательства, затруднённый контроль противоположного диафрагмального нерва представляет собой ключевой недостаток бокового доступа, что может привести к его повреждению входе проведения операции [41; 132; 142; 182]. Так же при использовании межрёберных доступов неизбежно повреждается одноименный нерв, что свою очередь может привести к развитию хронического послеоперационного болевого синдрома.

«Торакоскопическая микротимэктомия» - название, которое приобрела операция, являющаяся методикой британского хирурга Дж. Данинг (J. Dunning), представленная и опубликованная в статье 2015 года [59]. Операция включала использование двух портов диаметром 5 мм, установленных в межреберьях, и порта размером 12 мм в субкисфидальной области с целью нагнетания углекислого газа. Автор считает, что этот доступ является оптимальным для торакоскопической тимэктомии, поскольку в большинстве случаев в ходе операции не требуется использование сшивающих аппаратов. Достижение желаемого результата возможно с помощью эндоскопических инструментов диаметром 5 мм.

Тимэктомия из субксийфидального доступа

Закономерным развитием торакокопии при ЭОТ стало внедрение в практику субксийфидального доступа. Это было обусловлено необходимостью решения проблемы постоперационного болевого синдрома и ятрогенного повреждения противоположного диафрагмального нерва. На данный момент SVATS тимэктомия может быть проведена через единый субксийфидальный доступ (U-SVATS). [33; 85; 104; 105; 115; 157; 158; 196]. Однако, часть хирургов предпочитают установку дополнительных 5 мм портов через межреберные промежутки или подреберно в целях более удобного манипулирования при тимэктомии [37; 50; 83; 109; 156; 175]. К положительным сторонам субксийфидального доступа относят отсутствие травмы межреберного нерва, четкое определение границ ключевых анатомических структур и отсутствие необходимости отдельной интубации бронхов [37; 55; 107; 115; 199]. Первыми авторами, кто опубликовал данные о возможности тимэктомии из единого субксийфидального доступа, была группа хирургов из Японии под руководством Т. Кидо (Т. Kido) в 1999 г. [89]. В настоящее время в отечественной литературе эффективность SVATS оценена лишь в нескольких публикациях [5; 15; 16]. В мета-анализе Х. Вэнг (Н. Wang) с соавторами, включено 13 исследований с общим числом пациентов 1198 человек [174]. Среди них в 563 наблюдениях применяли SVATS и в 635 – VATS и U-VATS. По данным работы не было выявлено существенных различий по длительности операции (113,38 vs. 119,91 мин, $p = 0,2$) и частоте интраоперационных и послеоперационных осложнений ($OR = 0,82$, $p = 0,25$) между SVATS и VATS/U-VATS. Тем не менее, методика SVATS характеризовалась значимо меньшим объемом интраоперационной кровопотери (47,68 vs. 66,69 мл, $p = 0,004$), меньшей длительностью нахождения дренажа (2,12 vs. 2,72 дня, $p = 0,001$), меньшим сроком послеоперационного пребывания в стационаре (4,53 vs. 5,9, $p = 0,0001$) и

меньшим количеством баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли после операции (2,37 vs. 3,88, $p < 0.0001$). Таким образом, более широкое применение SVATS может значительно уменьшить объем интраоперационной кровопотери, время послеоперационного дренирования и длительность послеоперационной госпитализации, а также снизить выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациентов, при этом не сопровождаясь увеличением времени операции и частоты осложнений. Тимэктомия из субксифидального доступа может не только обеспечить лучшую хирургическую визуализацию, но и помочь легче выполнить удаление тимомы с клетчаткой единым блоком [105]. Исходя из вышеперечисленного, авторы мета-анализа формулируют вывод о том, что SVATS является более подходящим доступом для тимэктомии, чем VATS и U-VATS. Однако данный доступ следует использовать с осторожностью у пациентов с ИМТ более 30 кг/м^2 и у пациентов с сердечной недостаточностью. Поскольку ретростернальное пространство и область переднего средостения имеют небольшой объем, избыточное количество медиастинальной жировой клетчатки у пациентов с ожирением может дополнительно уменьшить операционное пространство и увеличить интраоперационный риск сердечно-сосудистых осложнений.

1.2.3 Роботическая тимэктомия

В 1999 г. была представлена первая хирургическая роботизированная система «da Vinci». Первые операции на вилочковой железе были выполнены уже в 2001 г. [194]. По мере накопления практического опыта мы видим все большее количество роботических операций в торакальной хирургии [10; 11; 30; 39; 43; 47; 48; 118; 141; 159].

В России первая роботическая тимэктомия у пациентки с миастенией была выполнена в 2010 г. в Национальном медико-хирургическом Центре им.

Н.И. Пирогова [30]. По данным различных авторов роботические операции выгодно отличаются от торакоскопии ввиду наличия большей степени свободы и артикуляции на 360 градусов хирургических инструментов, наличия защиты от тремора рук, что в итоге обеспечивает более тщательную и безопасную диссекцию тканей. В мета-анализ С. Шен с соавторами (С. Shen) было включено 11 исследований с 1418 пациентами, из которых 688 пациентов были в группе роботической тимэктомии и 730 пациентов в группе торакоскопической тимэктомии. В ходе проведенного анализа получены данные о более лучших непосредственных результатах роботической тимэктомии в сравнении с торакоскопической. Они выражались в меньшем объеме кровопотери, длительности нахождения плеврального дренажа, наличия терапевтических осложнений. Однако, в приведенном мета-анализе отсутствуют данные об отдаленных результатах роботической тимэктомии, в том числе нет оценки болевого синдрома [150]. Стоит отметить, что в большей части публикаций не делается акцент на том, что для выполнения роботической тимэктомии необходима установка 4 портов, в то время как при классической тимэктомии достаточно использования трех портов, где два порта могут быть расположены в одном межреберном промежутке или использоваться методика единого порта.

В настоящий момент существует несколько доступных роботических систем различных производителей с помощью которых успешно выполняются торакоскопические операции на легких и средостении с использованием одного порта [71; 72; 128; 129; 134; 172; 173].

Однопортовый доступ для роботизированной торакальной хирургии представляет собой естественную эволюцию минимально инвазивной торакальной хирургии. Данный доступ использует принципы U-VATS во всех ее аспектах. При этом доступе используется один разрез длиной 4 см в VI или VII межреберье, без разведения ребер [72]. Данная методика совмещает положительные моменты однопортовой торакоскопической и роботической

хирургии. Однако, в настоящий момент этот доступ не получил повсеместного распространения и используется лишь небольшим количеством хирургов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов, распределение по группам

В исследование были включены 67 пациентов с неинвазивными эпителиальными опухолями тимуса. Они соответствовали следующим критериям: возраст от 18 до 80 лет, подтвержденная эпителиальная опухоль тимуса стадии I и II, отсутствие миастении. В то же время, из исследования были исключены пациенты с опухолями тимуса III и IV стадии, а также те, кто имел операции на органах грудной клетки в анамнезе. Материал исследования был набран на базе хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» в период с января 2019 г. по май 2024 г. Пациенты были включены как на ретроспективной, так и на проспективной основе.

К ограничениям проведенного исследования можно отнести частично ретроспективный дизайн исследования, относительно малый объем групп и отсутствие применения методов рандомизации. Большая часть данных ограничений обусловлена как низкой частотой встречаемости патологии, так и особенностями клинического течения заболевания на ранних стадиях опухолевой прогрессии (часто является случайной асимптомной находкой). В дальнейшем необходимо последующее исследование применения единого субсифоидального доступа и включение большего количества пациентов. Однако, уже на данном этапе очевидны преимущества применения данного доступа, не сопровождающиеся возникновением дополнительных рисков вмешательства при лечении эпителиальных опухолей тимуса I и II стадии.

По гендерному составу пациенты распределились следующим образом: мужчины составили 38,8% (n = 26), а женщины 61,2% (n = 41). Средняя

величина возраста включенных в анализ пациентов составила $47,19 \pm 15,34$ лет, а ИМТ – $27,06 \pm 4,63$ кг/м² (доля пациентов с I и II степенями ожирения составила 29,9%). В 52,24% (n = 35) случаев пациенты имели сопутствующую патологию. Данные приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Структура сопутствующей патологии у пациентов с ЭОТ

Показатели	Абс.	%	95% ДИ
Гипертоническая болезнь	23	34,3	23,2 – 46,9
Нарушения ритма сердца	9	13,4	6,3 – 24
Сахарный диабет 2 типа	8	11,9	5,3 – 22,2
Бронхиальная астма	6	9,1	3,4 – 18,7
Хроническая обструктивная болезнь легких	6	9,1	3,4 – 18,5
Пневмония в анамнезе	25	37,3	25,8 – 50
Рак щитовидной железы в анамнезе	1	1,5	0– 8
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	20	29,9	19,3 – 42,3

Всем пациентом предварительно выполнялась МСКТ органов грудной клетки, на основании которой подтверждалось наличие образования переднего средостения, после выполнялся онкологический поиск. На основании этих данных проводилась стратификация пациентов в соответствии с классификацией TNM. Общая структура опухолей по классификации TNM была следующей: 85,1% составили опухоли T_{1a}N₀M₀, 11,9% - T_{1b}N₀M₀ и 3% - T₂N₀M₀ (Рисунок 5).

Всем пациентам было выполнено удаление опухоли вилочковой железы с использованием торакоскопического доступа. Медианное значение размера

удалённого новообразования по данным предоперационной МСКТ составило 41 [35 – 57,5] мм (min 15 мм; max 165 мм).

Опухоль с тимической клетчаткой подвергались гистологическому и иммуногистохимическому исследованию, на основании которого пациенты распределялись в соответствии с гистологической классификацией Всемирной Организации Здравоохранения [180]. Долевое распределение в зависимости от гистологического типа тимом по классификации ВОЗ было следующим: А – 9%; АВ – 35,8%; В1 – 28,4%; В2 – 23,9%; В3 – 3%. Наиболее распространённым типом в изучаемой когорте был АВ тип (Рисунок 6). При этом подавляющее большинство пациентов имели первую стадию заболевания – 97%, вторую – 3%. Соответствующие данные приведены в Таблице 5.

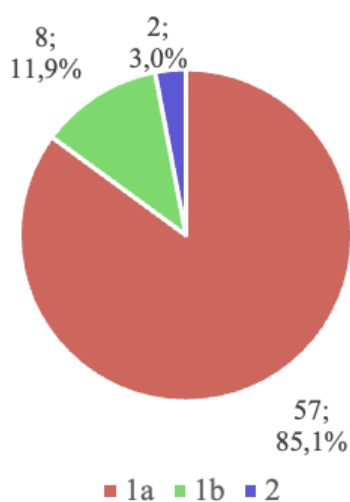


Рисунок 5 – Распределение опухолей по TNM классификации

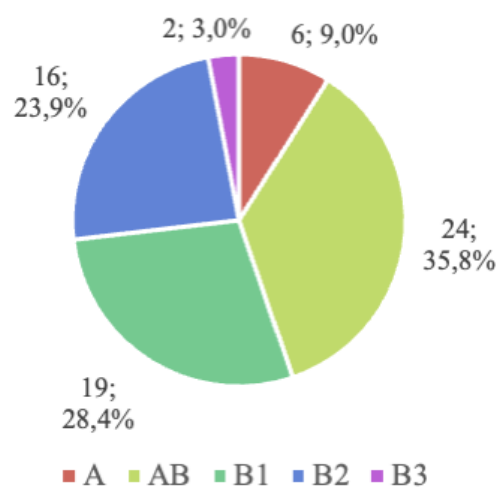


Рисунок 6 – Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа тимом

Таблица 5 – Группировка опухолей по гистологическому типу и стадии заболевания

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Степень инвазии опухоли (Т по TNM)	1a	57	85,1	74,3 – 92,6
	1b	8	11,9	5,3 – 22,2
	2	2	3	0,4 – 10,4
Стадия заболевания	1	65	97	89,6 – 99,6
	2	2	3	0,4 – 10,4
Гистологический тип опухоли	A	6	9	3,4 – 18,5
	AB	24	35,8	24,5 – 48,5
	B1	19	28,4	18– 40,7
	B2	16	23,9	14,3 – 35,9
	B3	2	3	0,4 – 10,4

На основании вида торакоскопического доступа и количества используемых портов пациенты были разделены на 3 основные группы (Рисунок 7):

- 1) в группу I (n = 23) вошли пациенты с однопортовым доступом;
- 2) группа II (n = 28) включала в себя пациентов с трёхпортовым доступом;
- 3) группа III (n = 16) состояла из пациентов с единым субкифоидальным доступом.

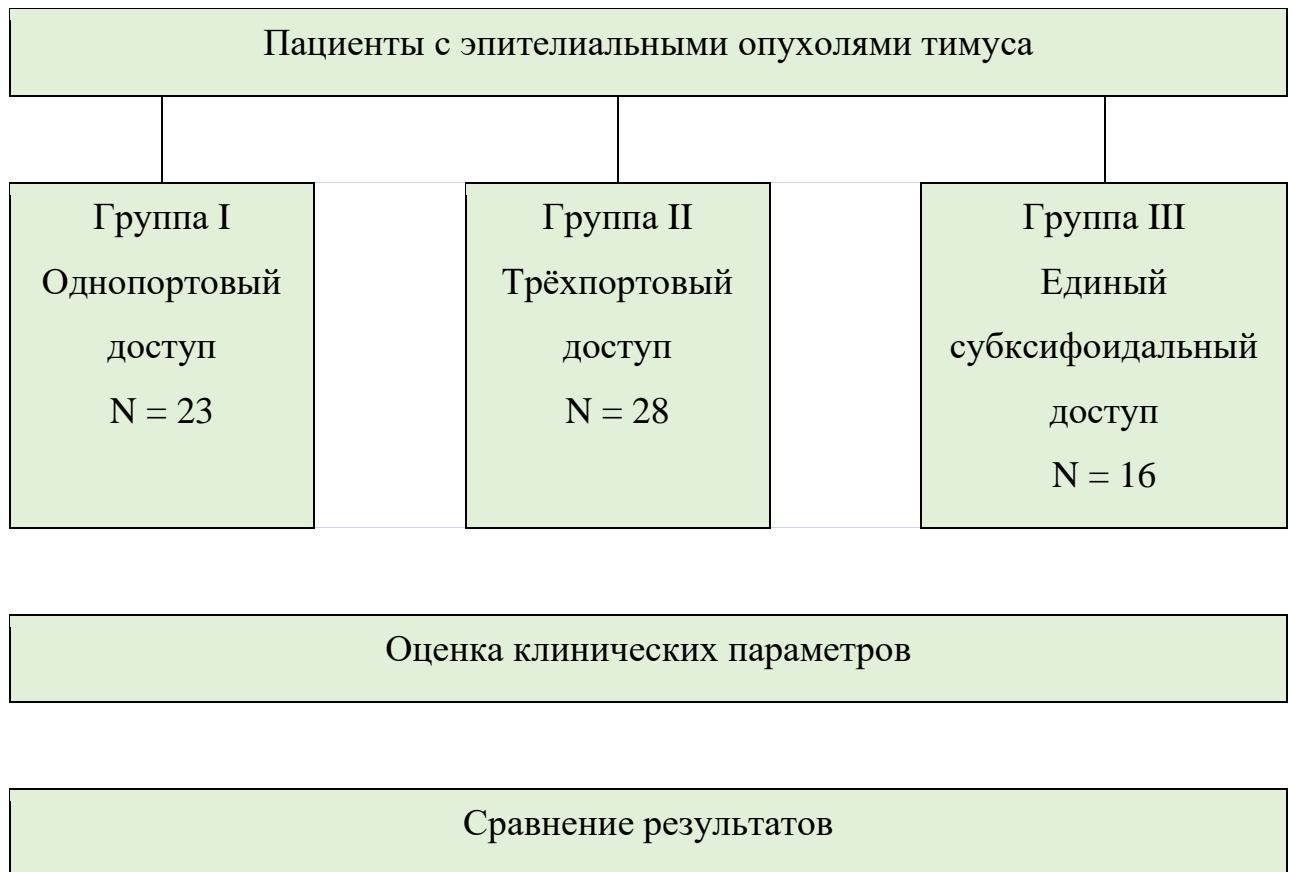


Рисунок 7 – Дизайн исследования и количественный состав групп

Динамика набора пациентов в исследование имела неравномерный характер, а набор в группу III происходил позже ввиду сроков внедрения в практику единого субксифоидального доступа в клинике. Графическое представление динамики набора в группы представлено на Рисунке 8.

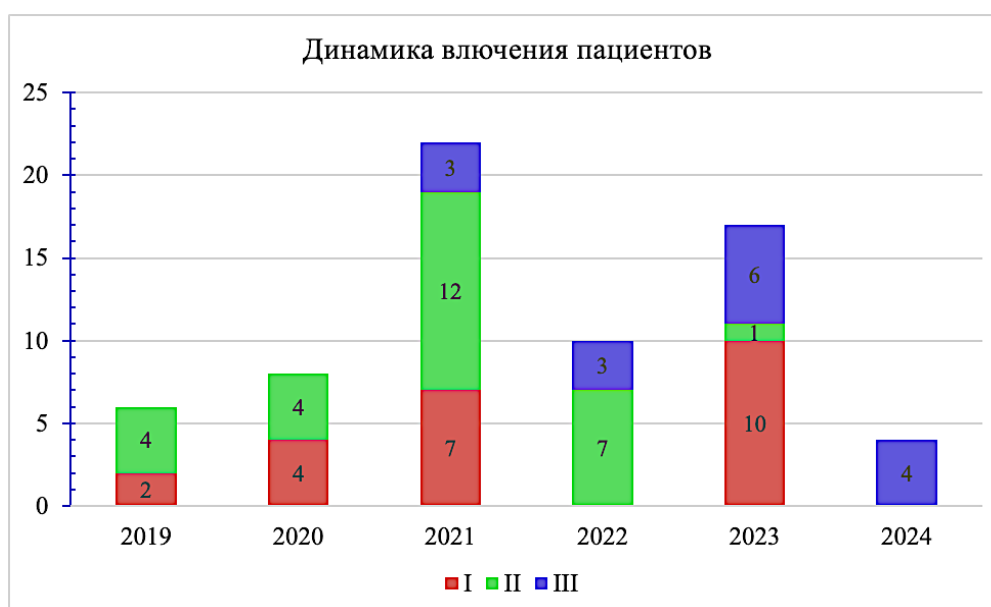


Рисунок 8 – Динамика включения пациентов в группы исследования

Оценка степени выраженности болевого синдрома после выполнения операции производилась методом опроса с использованием визуально-аналоговой шкале боли. Визуально-аналоговая шкала является участком прямой длиной 10 см. Начало которого обозначает отсутствие боли, а конец отрезка отражает максимальную выраженную боль. Пациент отмечал на шкале точку, отражающую выраженность боли в текущий момент. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. На участке до 2 см боль определяется как слабая, от 2 до 4 см – умеренно выраженная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и от 8 до 10 см – невыносимая.

Катамнез был сформирован посредством оценки КТ органов грудной клетки на этапах в 6 месяцев, 1 год и 3 года, телефонных опросов пациентов, очных консультаций.

Был выполнен анализ базовых категориальных характеристик в зависимости от группы. Сравнение групп по ИМТ и возрасту не выявило статистически значимых различий ($p = 0,63$ и $p = 0,19$) (F–критерий Фишера) (Таблица 6).

Таблица 6 – Значения возраста пациентов в зависимости от группы

Показатели	Группа	Значение			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Возраст (лет)	I	45,7 ± 15,05	39,19 – 52,2	23	0,63
	II	49,36 ± 16,52	42,95 – 55,76	28	
	III	45,56 ± 14,04	38,08 – 53,05	16	
ИМТ (кг/м ²)	I	26,58 ± 4,1	24,81 – 28,35	23	0,19
	II	28,22 ± 5,22	26,2 – 30,24	28	
	III	25,71 ± 4,01	23,58 – 27,85	16	

При анализе по половому составу группы между собой значимо не отличались (Таблица 7).

Таблица 7 – Анализ групп по гендерному составу

Показатели	Категории	Группа			p
		I	II	III	
Пол	Мужчины	9 (39,1)	12 (42,9)	5 (31,2)	0,75
	Женщины	14 (60,9)	16 (57,1)	11 (68,8)	

Анализ групп по наличию сопутствующей патологии такой как гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмония в анамнезе не выявил статистически значимых различий между ними (p = 0,44,

$p = 0,26$, $p = 0,72$, $p = 0,28$, $p = 0,17$, $p = 0,19$, $p = 0,2$ соответственно, используемые методы: χ^2 Пирсона, Таблица 8).

Таблица 8 – Распространённость сопутствующей патологии в группах

Сопутствующая патология	Группа			p
	I	II	III	
Гипертоническая болезнь	6 (26,1)	12 (42,9)	5 (31,2)	0,44
Нарушения ритма сердца	2 (8,7)	6 (21,4)	1 (6,2)	0,26
Сахарный диабет 2 типа	3 (13)	4 (14,3)	1 (6,2)	0,72
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (8,7)	4 (14,3)	0 (0)	0,28
Бронхиальная астма	4 (17,4)	2 (7,1)	0 (0)	0,17
Пневмония в анамнезе	10 (43,5)	7 (25)	8 (50)	0,19
Рак ЩЖ в анамнезе	0 (0)	0 (0)	1 (6,2)	0,2

Был проведен анализ распространённости ожирения и распределения его степеней в зависимости от группы (Таблица 9).

Таблица 9 – Анализ распространённости избыточной массы тела и его степеней в зависимости от группы

Показатель	Категории	Группа			p
		I	II	III	
Ожирение	нет	18 (78,3)	16 (57,1)	13 (81,2)	0,14
	есть	5 (21,7)	12 (42,9)	3 (18,8)	
Степень ожирения	Нормальный вес	10 (43,5)	8 (28,6)	8 (50)	0,36

Показатель	Категории	Группа			p
		I	II	III	
	Избыточный вес	8 (34,8)	8 (28,6)	5 (31,2)	
	I степень	5 (21,7)	9 (32,1)	3 (18,8)	
	II степень	0 (0)	3 (10,7)	0 (0)	

Исследование распространенности ожирения в разных группах не показало статистически значимых различий ($p = 0,14$ и $p = 0,36$ соответственно, по критерию χ^2 Пирсона), результаты приведены на Рисунке 9.

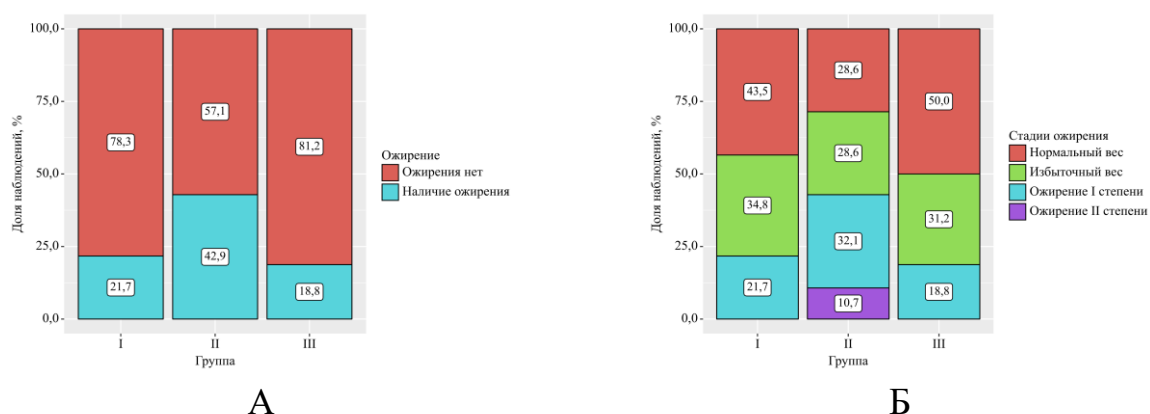


Рисунок 9 – Распространённость ожирения в группах: А – с учётом факта наличия ожирения, Б – с учётом ранжирования степеней ожирения по классификации ВОЗ

В соответствии с Таблицей 10, значимые различия ($p < 0,01$, χ^2 Пирсона) были выявлены при сравнении степени инвазии опухоли (Т по TNM) по группам, при этом можно отметить, что группа III полностью состояла из пациентов с опухолями T_{1a}, в то время как другие группы включали и T_{1b}

(группа I), и T₂ (группа II). При сопоставлении групп в зависимости от стадии заболевания и гистологического типа новообразования, выявить статистически значимые различия ($p = 0,24$, $p = 0,38$ соответственно, используемые методы: χ^2 Пирсона) не удалось.

Таблица 10 – Распределение в группах в зависимости от гистологического типа опухоли и стадии заболевания

Показатели	Категории	Группа			p
		I	II	III	
Степень инвазии (T по TNM)	1a	16 (69,6)	25 (89,3)	16 (100)	< 0,01*
	1b	7 (30,4)	1 (3,6)	0 (0)	
	2	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	
Стадия	Стадия 1	23 (100)	26 (92,9)	16 (100)	0,24
	Стадия 2	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	
Гистологический тип	Тип А	4 (17,4)	0 (0)	2 (12,5)	0,38
	Тип АВ	9 (39,1)	9 (32,1)	6 (37,5)	
	Тип В1	5 (21,7)	9 (32,1)	5 (31,2)	
	Тип В2	5 (21,7)	8 (28,6)	3 (18,8)	
	Тип В3	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	

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

На Рисунке 10 приведена гистограмма, отражающая распределение пациентов в зависимости от степени инвазии опухоли (T по TNM) по анализируемым группам. Учитывая значения, приведенные в Таблице 10, не было выявлено статистически значимых различий при сопоставлении

распределения пациентов по группам в зависимости от стадии заболевания и гистологического типа. Распределения ЭОТ в зависимости от гистологической верификации внутри анализируемых групп отображена на Рисунке 11.

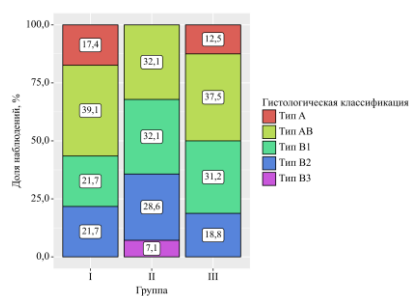
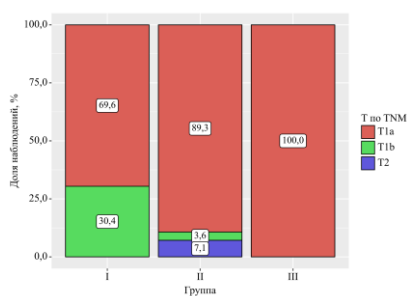


Рисунок 10 – Распределение

пациентов в зависимости от инвазии опухоли

Рисунок 11 – Распределение

пациентов в зависимости от гистологического типа

При сравнении размеров опухоли по группам различия не являлись статистически значимыми ($p = 0,14$, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса) несмотря на то, что группе II соответствовали пациенты с наибольшим размером опухоли 50,5 [33,75 – 71,25] мм, а группе III с наименьшим размером – 35,5 [33,75 – 43,5] мм. Данные приведены в Таблице 11. Графическое представление размера опухоли представлено на Рисунке 12.

Таблица 11 – Значения размера тимом в зависимости от группы

Показатели	Группа	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Размер опухоли (мм)	I	43	35 – 50	23	0,14
	II	50,5	33,75 – 71,25	28	
	III	35,5	33,75 – 43,5	16	

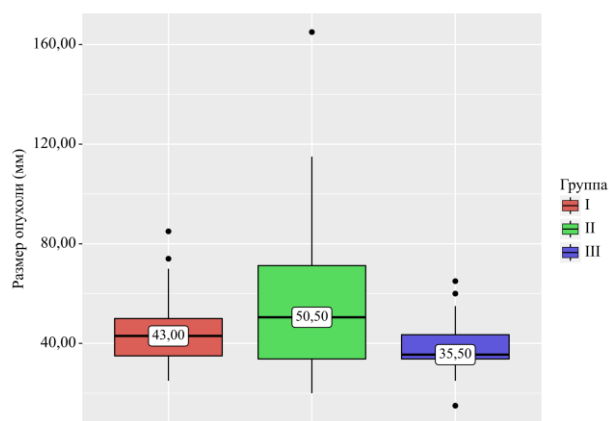


Рисунок 12 – Размер тимом при распределении по группам

При анализе размера опухоли и возраста в зависимости от классификации TNM (Таблица 12) и гистологического типа по классификации ВОЗ (Таблица 13).

Таблица 12 – Описательная статистика базовых количественных переменных в зависимости от T по TNM

Показатель	T по TNM			p
	1a	1b	2	
Размер опухоли (мм), Me [IQR]	40 [35 – 55]	47,5 [43,75 – 53,25]	112,5 [86,25 – 138,75]	0,088
Возраст (лет), Me [IQR]	47 [38 – 61]	42 [40,75 – 44,75]	54 [43,5 – 64,5]	0,850

Таблица 13 – Описательная статистика базовых количественных переменных в зависимости от гистологической классификации

Показатели	Гистологическая классификация					p
	Тип А	Тип АВ	Тип В1	Тип В2	Тип В3	
Возраст (лет), Me [IQR]	36,5 [32 – 62,75]	46 [39,75 – 62]	43 [25,5 – 51]	46 [41 – 60,25]	54,5 [48,75 – 60,25]	0,48
Размер опухоли (мм), Me [IQR]	35 [31,25 – 39,5]	40 [33,75 – 46,25]	50 [32,5 – 72]	50 [39,5 – 60]	70 [65 – 75]	0,074

При анализе размера опухоли от критерия T (TNM), не установлено статистически значимых различий ($p = 0,088$, критерий Краскела–Уоллиса). Однако, полученный уровень значимости p может отражать тенденцию к формированию значимого различия по большей величине опухоли при $T_2N_0M_0$ при включении большего количества пациентов. Графическое представление данного параметра отражено на Рисунке 13.

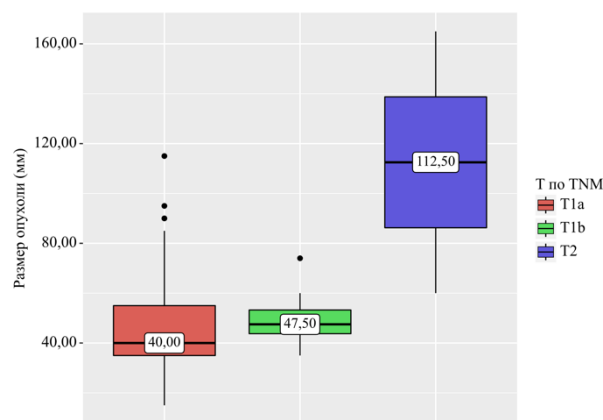


Рисунок 13 – Распределение пациентов по размеру опухоли и критерия T по классификации TNM (8 издание AJCC, 2018 г.)

Анализ количественных переменных (возраст пациентов и размер тимомы) по гистологическим типам не установил статистически значимых различий ($p = 0,48$ и $p = 0,074$ соответственно) (критерий Краскела–Уоллиса). Однако, полученный уровень значимости $p = 0,074$ может отражать тенденцию к формированию значимого различия по большей величине опухоли В3 типа при включении большего количества пациентов. Графическое представление данного параметра отражено на Рисунке 14.

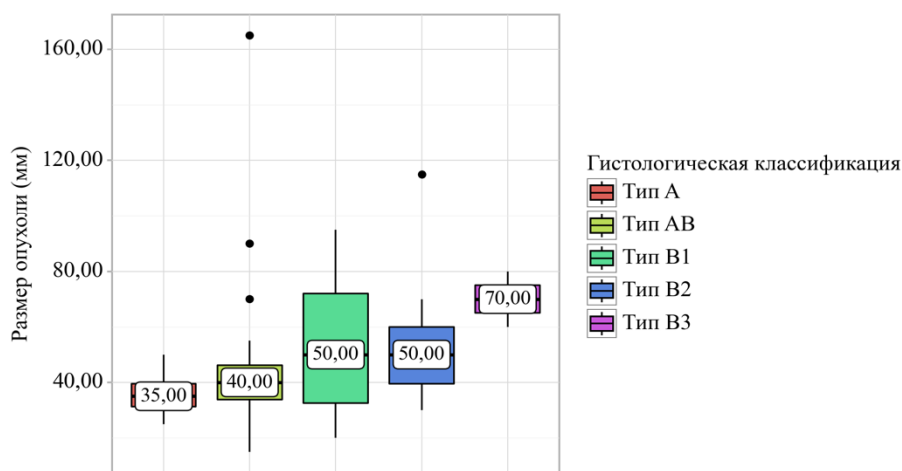


Рисунок 14 – Размер тимом в зависимости от их гистологического типа

2.2 Характеристика методов обследования

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, проходили стандартное предоперационное обследование, которое включало в себя:

1. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой;
2. Общий анализ мочи;
3. Биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, моче́вая кислота, билирубин общий, глюкоза крови);
4. Исследование крови на сифилис, гепатиты В/С, ВИЧ-инфекцию;

5. Исследование крови на групповую принадлежность, резус-фактор;
6. Коагулограмма;
7. ЭКГ;
8. ЭХО-КГ;
9. МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением;
10. МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением;
11. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей;
12. ЭФГДС;
13. Консультация терапевта.

В рамках физикального осмотра также измерялись рост, вес, определялся индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). В соответствии с классификацией ВОЗ, нормальный вес соответствует ИМТ 18,5 – 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, избыточный вес — 25 – 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$. Ожирение подразделяется на три степени: первая степень (ИМТ 30 – 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$), вторая степень (ИМТ 35 – 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$) и третья степень, или морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$).

В случае необходимости по показаниям пациентам проводилось холтеровское мониторирование, дуплекс БЦА, исследование уровня гликированного гемоглобина, консультация кардиолога, эндокринолога и прочих профильных специалистов.

2.3 Методики выполнения торакоскопической тимэктомии

Все вмешательства выполнялись в условиях общей анестезии на фоне проведения искусственной вентиляции легких с использованием отдельной интубации. Операции выполнялись с использованием видеохирургической стойкой “Karl Storz” (Германия) с разрешением Full HD с 30° оптикой. При

выполнении тимэктомии из однопортового и субксифоидального доступов использовались специальные инструменты с одинарной и параллельной передачей (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Набор инструментов для минимально инвазивной торакоскопии (Scanlan int., ThoraGate Geister Medizintechnik GMBH)

Все операции заканчивали дренированием плевральной полости однопросветным дренажем диаметром 20 Fr. После завершения операции все пациенты находились под мониторингом в условиях палаты пробуждения с дальнейшим переводом в профильное отделение. После перевода в отделение через 2 часа после операции выполнялась рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях в целях оценки расправления легких.

2.3.1 Торакоскопическая тимэктомия

Пациент на операционном столе находился в полулежачем положении под углом 30 градусов. Это осуществлялось посредством расположения валика под грудную клетку со стороны операционного доступа, верхняя

конечность отводилась с целью обнажения подмышечной области. При выполнении трехпортовой тимэктомии первый троакар 10 мм устанавливался в V межреберье по передней подмышечной линии, второй троакар 5 мм – в III межреберье по среднеподмышечной линии, и третий троакар 10 мм располагался в V межреберье по среднеключичной линии для оптики (Рисунок 16).

При использовании однопортовой техники доступ длиной до 4 см выполнялся в V межреберье по передней подмышечной линии. В целях защиты раны использовался раневой протектор (Рисунок 17). При необходимости однопортовый доступ может быть увеличен до 6 см за счет пересечения межреберного промежутка, выполнение более больших разрезов нецелесообразно ввиду возможной потери точки опоры и нарушения принципов миниинвазивности. Чаще всего увеличение размера доступа требовалось при размерах опухоли более 5 см и у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ более 39 кг/м²).



Рисунок 16 – Схема расположения портов при трёхпортовой торакоскопической тимэктомии



Рисунок 17 – Вид однопортового доступа с использованием раневого протектора

Для лучшего косметического эффекта возможно выполнение доступа по субмаммарной складке. Торакоскоп должен быть размещен в самом нижнем конце порта. Все этапы операции аналогичны трехпортовой тимэктомии: один инструмент используется для удержания тимуса, другой – для рассечения или аспирации. В независимости от количества портов тимэктомия выполнялась в стандартном объеме. Операция начиналась с отделения ткани тимуса и клетчатки переднего средостения от перикарда.левой рукой с помощью зажима препарат отводился краниально, что позволяло обнажить слой, разделение которого возможно с помощью ультразвукового скальпеля (Рисунок 18).

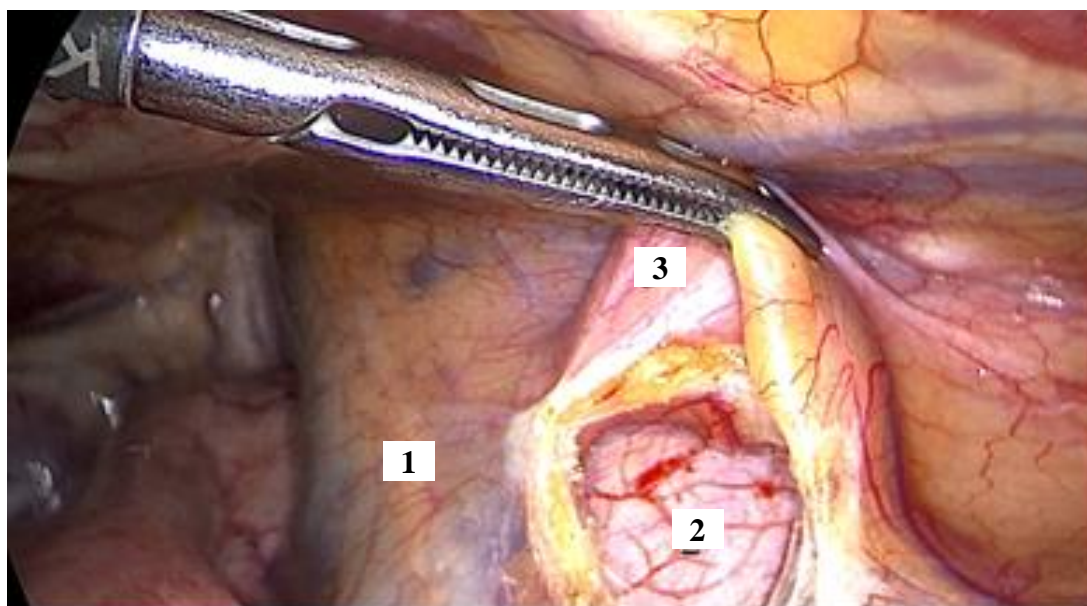


Рисунок 18 – Торакоскопическая тимэктомия, правосторонний доступ, этап диссекции перикарда: 1 – правый диафрагмальный нерв, 2 – перикард, 3 – тимическая клетчатка

Выделение перикарда продолжали ретростернально по ходу внутригрудных сосудов. Далее рассекали переднюю медиастинальную плевру вдоль диафрагмального нерва до уровня впадения *v. brachiocephalicae sinistra*. Операцию продолжали диссекцией по ходу *v. brachiocephalicae sinistra* с последующей обработкой вены Кейнеса (*v. Keynes*). В своей практике мелкие сосуды до 5 мм мы обрабатываем с помощью ультразвукового скальпеля, в других случаях использовали клипирование. Это важно, поскольку слепая диссекция может привести к развитию кровотечения или травме сосуда. После диссекции левой плечеголовной вены необходимым условием радикальной операции является удаление шейных долей тимуса (Рисунок 19 и 20).

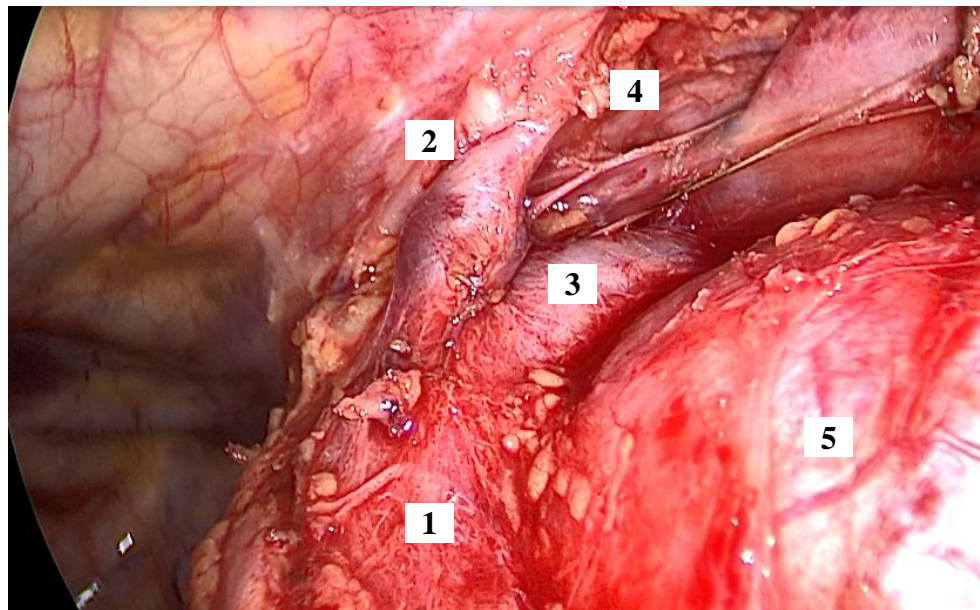


Рисунок 19 – Торакоскопическая тимэктомия через правосторонний доступ, этап диссекции правой шейной порции тимуса: 1 – верхняя полая вена, 2 – внутренняя грудная вена, 3 – левая плечеголовная вена, 4 – правая шейная порция тимуса, 5 - перикард

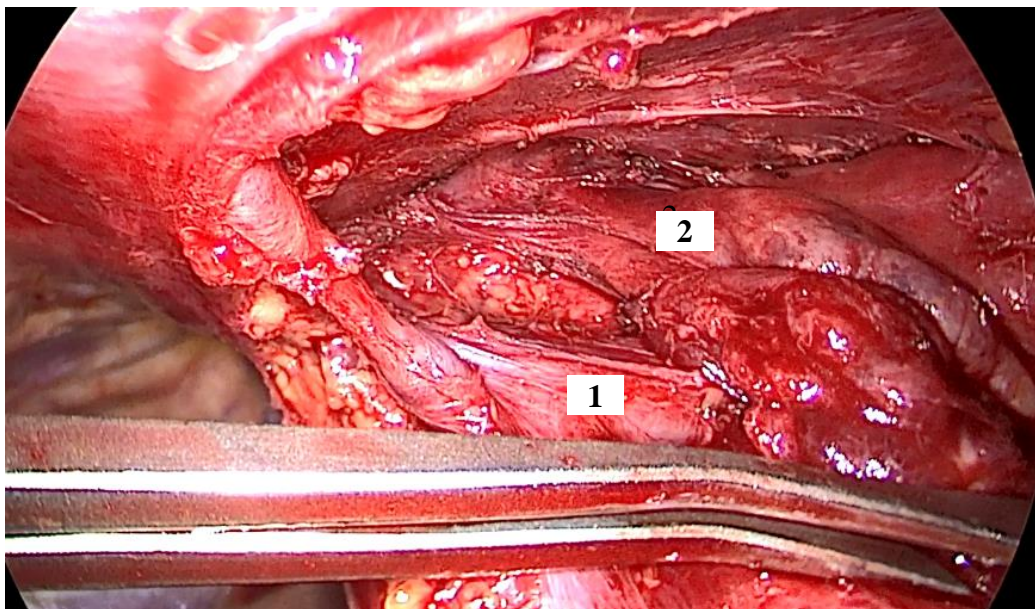


Рисунок 20 – Торакоскопическая тимэктомия, правосторонний доступ, этап диссекции левой шейной порции тимуса: 1 – левая плечеголовная вена, 2– левая шейная порция тимуса

Заключительной частью операции является вскрытие противоположной плевры с визуализацией противоположного диафрагмального нерва и проведение полной диссекции клетчатки переднего средостения с лимфоузлами (Рисунок 21).

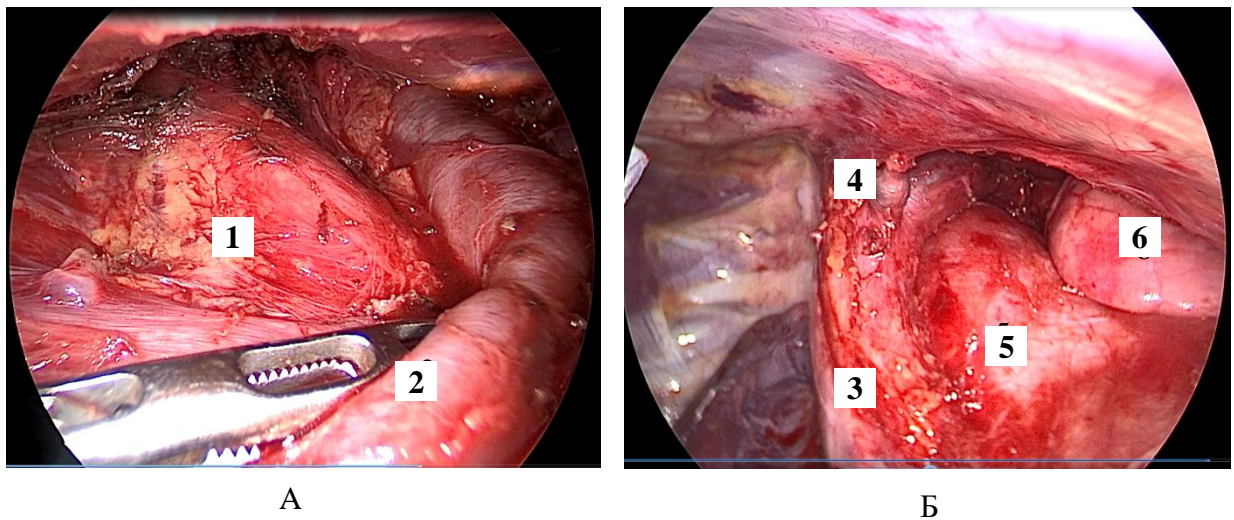


Рисунок 21 – Торакоскопическая тимэктомия через правосторонний доступ, окончательный вид операции: 1 – плечеголовной ствол, 2. – левая плечеголовная вена, 3 – верхняя полая вена, 4 – внутренняя грудная вена, 5 – перикард, 6 – левое легкое

Удаление препарата во всех случаях осуществлялось в контейнере. В независимости от количества портов при опухолях до 8 см препарат удалялся через ранее установленный порт в 5-м межреберье (Рисунок 22). При необходимости выполнялось расширение доступа за счет пересечения межреберного промежутка до 7 см. При размерах опухоли свыше 8 см удаление препарата осуществлялось через подреберный доступ. Дренажирование плевральной полости осуществляли одним дренажом диаметром 20 Fr, который проводился через передний порт при трехпортовой тимэктомии, в случае с однопортовым доступом дренажирование осуществлялось непосредственно через хирургический доступ.

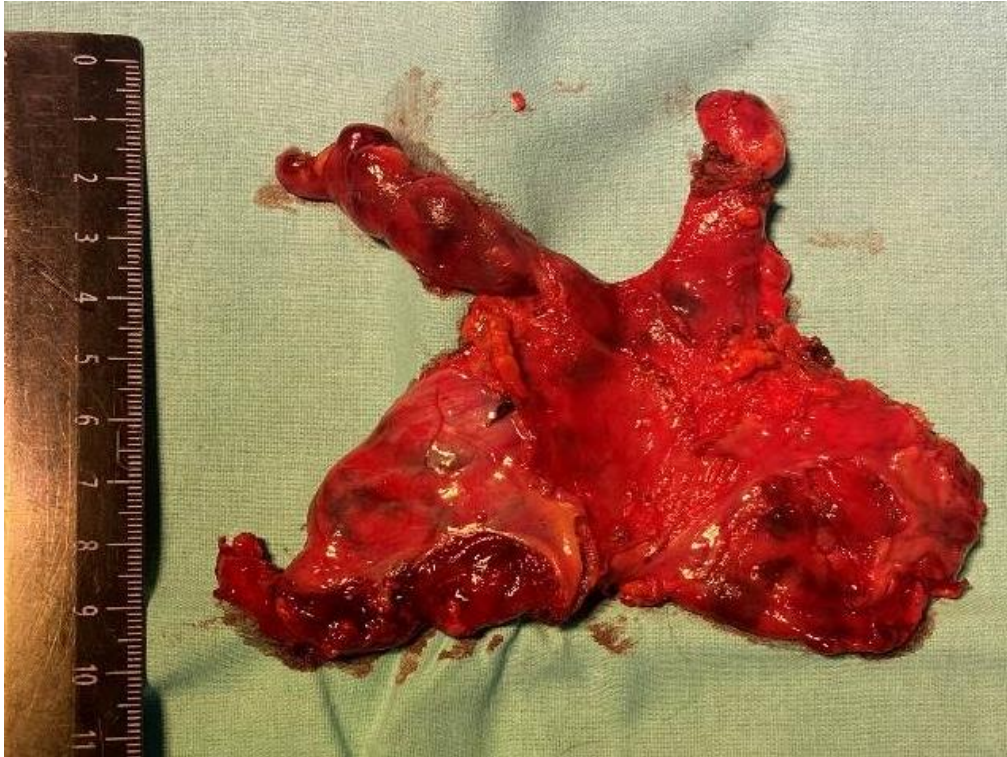


Рисунок 22 – Макропрепарат тимомы с тимической клетчаткой

2.3.2 Тимэктомия с использованием единого субкисфоидального доступа

Укладка пациентов на операционный стол осуществлялась в положении на спине с разведением нижних конечностей. Оперирующий хирург становился между ног, ассистент располагался с левой стороны от пациента (Рисунок 23). Операционный доступ осуществлялся посредством выполнения поперечного разреза длиной 4 см, ниже на 2 см от мечевидного отростка (Рисунок 24). В целях удобства расположения стернального ретрактора и создания экспозиции возможно удаление мечевидного отростка. Путём применения стернального ретрактора оригинальной конструкции нами была усовершенствована методика торакоскопии из единого субкисфоидального доступа (патент на полезную модель № 225786 U1 Российская Федерация, МПК А61В 17/02. Стернальный ретрактор для субкисфоидального доступа).

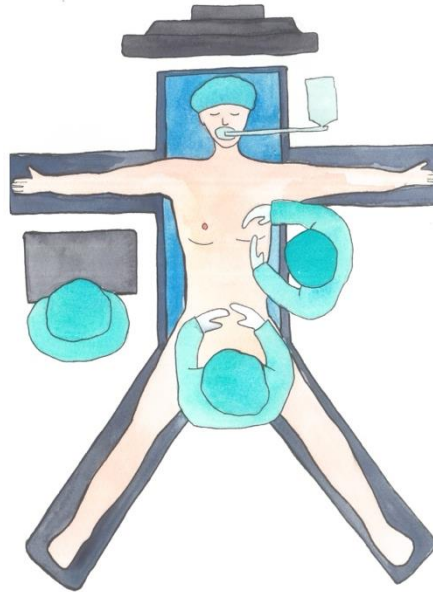
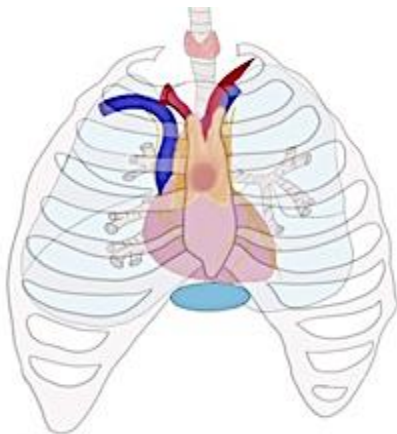
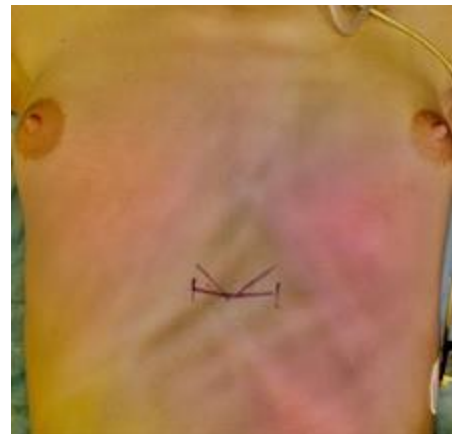


Рисунок 23 – Схема расположения операционной бригады при тимэктомии из субкисфоидального доступа



А



Б

Рисунок 24 – Топография субкисфоидального доступа: А – схема доступа при торакоскопической тимэктомии из единого субкисфоидального доступа; Б – предоперационная накожная разметка

Далее осуществляли разделение тканей тупым путем позади грудины с целью обеспечения места для раневого протектора и расположения стернального крючка (Рисунок 25) с целью создания дополнительного ретростернального пространства.

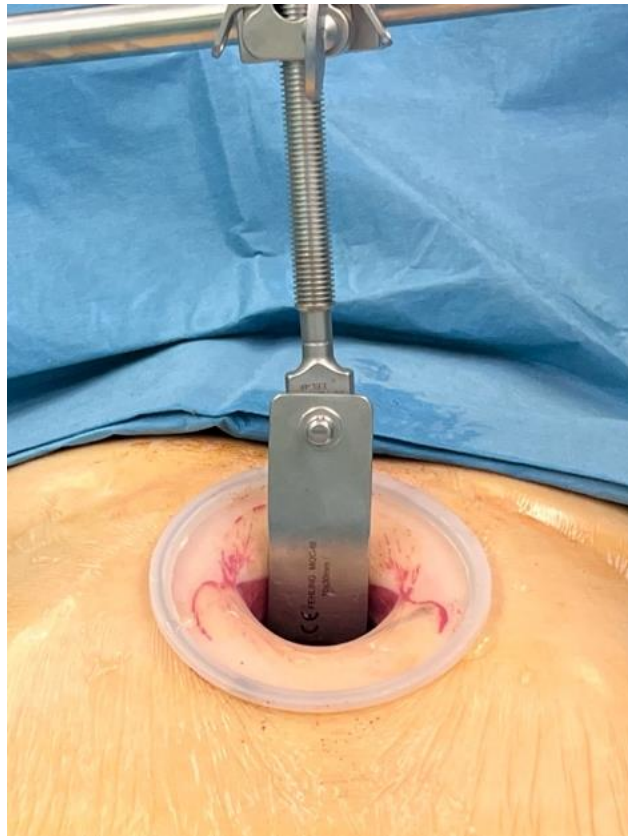


Рисунок 25 – Внешний вид установленного стернального ретрактора с раневым протектором

Далее производили вскрытие обеих плевральных полостей с нахождением основных анатомических ориентиров (Рисунок 26). Выделение тканей осуществлялась вдоль обоих диафрагмальных нервов, далее производилась выделение плечеголовной вены с пересечением тимической вены (v. Keynes) (Рисунок 27). Важным этапом операции являлось выделение шейной порции тимуса (Рисунок 28). Задача оперативного вмешательства заключалась в удалении всей тимической клетчатки с опухолью. Диссекцию тканей осуществляли с использованием ультразвукового скальпеля (Harmonic «Ethicon»). Операцию завершали дренированием плевральной полости однопросветным дренажем диаметром 20 Fr к апертуре левой половины грудной клетки, который выводили через рану.

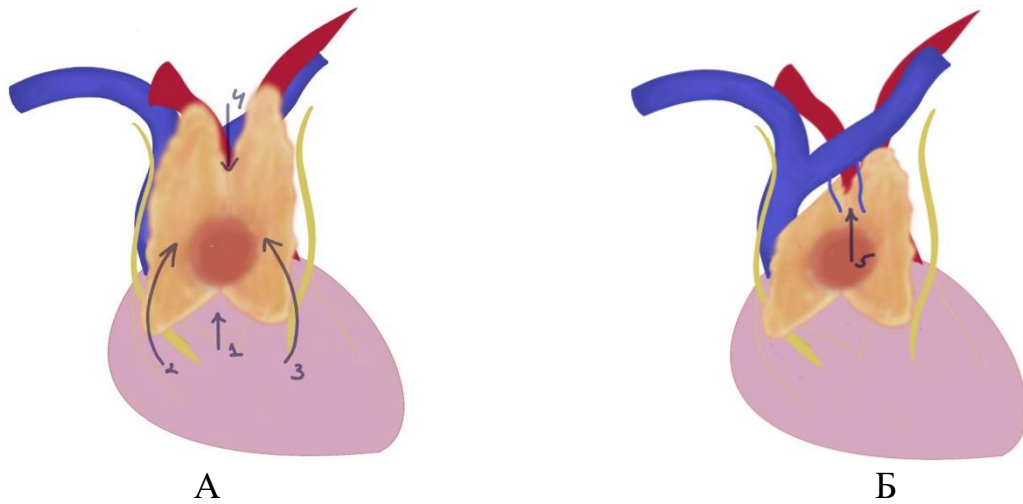


Рисунок 26 – Схема торакоскопической тимэктомии из единого субксифоидального доступа: 1 – диссекция от перикарда, 2 – диссекция вдоль правого диафрагмального нерва, 3 – диссекция вдоль левого диафрагмального нерва, 4 – выделение шейной порции тимуса, 5 – обработка вен

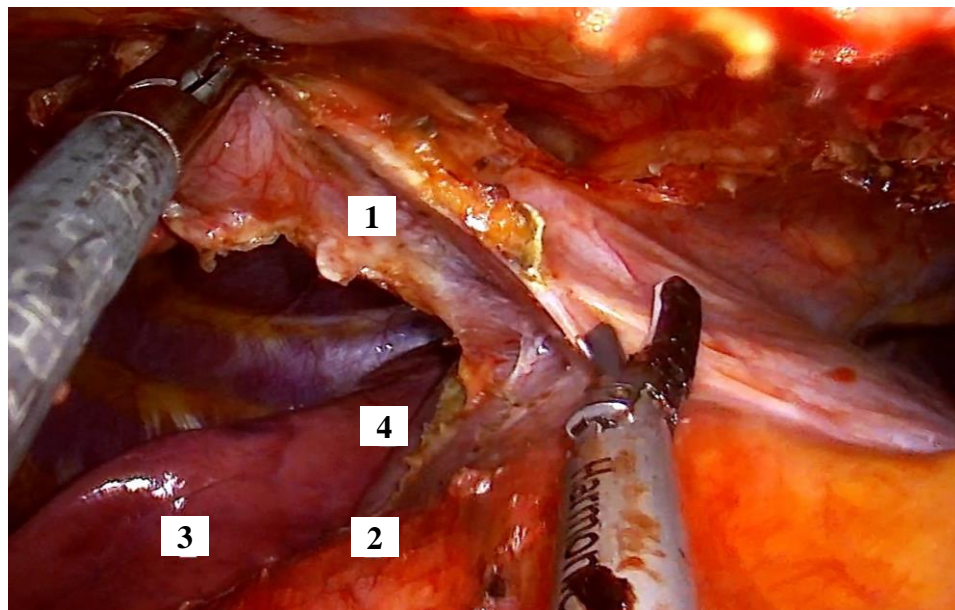


Рисунок 27 – Торакоскопическая тимэктомия из единого субксифоидального доступа, этап отделения перикарда: 1 – тимическая клетчатка, 2 – перикард, 3 – правое легкое, 4 – верхняя полая вена

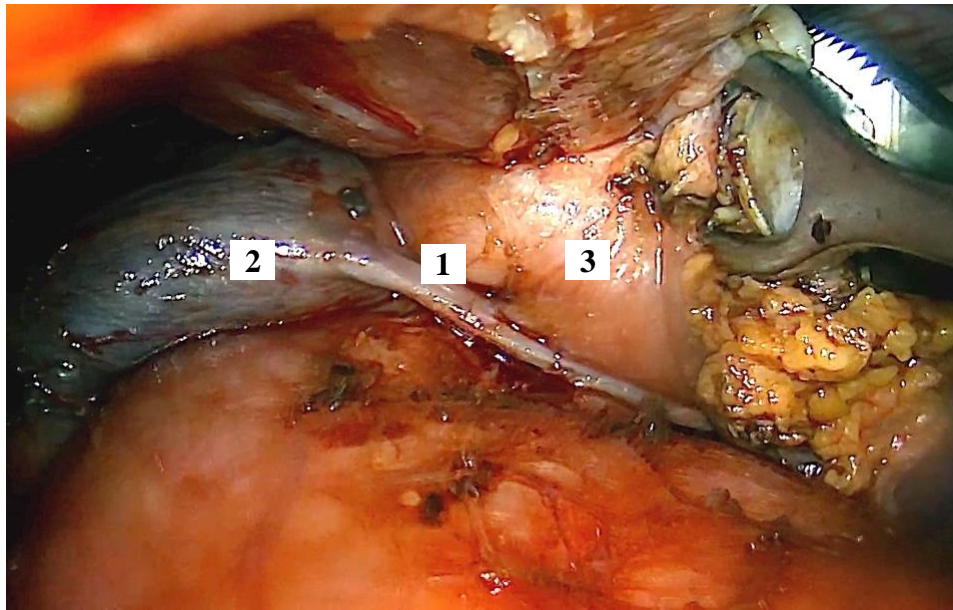


Рисунок 28 – Торакоскопическая тимэктомия из единого субкисфоидаального доступа, этап выделения плечеголовной и тимической вен: 1 – тимическая вена, 2 – плечеголовная вена, 3 – шейная часть правой доли тимуса

2.4 Методы статистической обработки данных

Для проведения статистического анализа применялось программное обеспечение StatTech v. 4.2.7 (©ООО “Статтех”, Россия, 2024). Программное обеспечение зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, регистрационный номер 2020615715, регистрация от 29.05.2020; RRID: SCR_023071). Хранение базы данных, создание диаграмм также производилось как в программе StatTech так и при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Office 2021, версия 16.86.

Оценка нормальности распределения количественных показателей производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка (для выборок < 50 человек) или критерия Колмогорова-Смирнова (для выборок 50 человек). Количественные данные с нормальным распределением описывались средним значением (M), стандартным отклонением (SD) и 95% доверительным

интервалом (95% ДИ). Для данных с распределением, отличным от нормального, использовались медиана (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Представление категориальных данных выполнено в виде абсолютных чисел и процентных долей. Для процентных значений вычислялись 95% доверительные интервалы с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Для сравнения трех и более групп по количественным данным с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ, с последующими апостериорными сравнениями по критерию Тьюки (если дисперсии равны). Если данные имели распределение, отличное от нормального, применялся критерий Краскела-Уоллиса, а для апостериорных сравнений использовался критерий Данна с поправкой Холма.

При анализе четырехпольных таблиц сопряженности для сравнения процентных долей применялся точный критерий Фишера (при ожидаемых значениях меньше 10). В качестве меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% ДИ (ОШ; 95% ДИ). Для многопольных таблиц использовался критерий χ^2 Пирсона, а для оценки силы связи между категориальными переменными — коэффициент V Крамера, интерпретируемый согласно Rea & Parker (2014).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014).

Для оценки корреляции между двумя количественными переменными был применён коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при распределении данных, отличном от нормального). Прогностическая модель зависимости количественной переменной от факторов разрабатывалась с помощью линейной регрессионной модели.

Для оценки показателей выживаемости пациентов был использован анализ по методу Каплана-Мейера, где график выживаемости является

ступенчатой кривой, а значения функции выживаемости между наблюдениями считаются постоянными. Также анализ выживаемости выполнялся с использованием регрессии Кокса, что позволяет прогнозировать риск наступления события и оценивать влияние независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск определяется как функция времени, при этом предполагается независимость объясняющих переменных и их линейное влияние на риск. Предполагается также, что риски для разных объектов пропорциональны на любом временном участке.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков применялся метод анализа ROC-кривых, с определением наивысшего значения показателя в точке cut-off через индекс Юдена.

С применением линейной регрессии строилась прогностическая модель, устанавливающая взаимосвязь количественной переменной и факторами. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Глава 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Показатели операционного периода

Описательная обобщённая статистика по таким количественным показателям операционного периода как количество задействованных торакоскопических портов, длительность операции и объём кровопотери приведены в Таблице 14.

Таблица 14 – Описательная статистика обобщённых параметров операционного периода в виде значений количественных переменных

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Длительность операции, Me (минут)	85	67 – 130	67	50	210
Объём интраоперационной кровопотери, Me (мл)	30	20 – 50	67	0	200
Количество портов, Me	1	1 – 3	67	1	3

Оценка зависимости времени операции от количественных факторов (ИМТ, возраста, размера опухоли, количества портов, объёма интраоперационной кровопотери) произведена методом линейной регрессии с пошаговым исключением факторов. Количество наблюдений составило 67 (Таблица 15).

Таблица 15 – Анализ продолжительности операции в зависимости от количественных факторов

	В	Стд. ошибка	t	p
ИМТ	3,095	1,067	2,9	< 0,01*

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

Наблюдаемая зависимость продолжительности операции от индекса массы тела описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_t = 15,824 + 3,095 * X_{\text{ИМТ}} \quad (1)$$

где Y – продолжительность операции,

$X_{\text{ИМТ}}$ – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$).

При увеличении ИМТ на 1 $\text{кг}/\text{м}^2$. следует ожидать увеличение операционного времени на 3,095 минуты.

Полученная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,338$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Данная модель объясняет 11,5% наблюдаемой дисперсии времени операции.

Оценка зависимости объёма интраоперационной кровопотери от количественных факторов (ИМТ, возраста, размера опухоли, количества портов, длительности операции) была выполнена с помощью метода линейной регрессии с пошаговым исключением факторов. Число наблюдений составило 67 (Таблица 16).

Таблица 16 – Анализ объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от количественных факторов

	B	Стд. ошибка	t	p
Длительность операции	0,203	0,099	2,049	0,04*

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

Наблюдаемая зависимость объёма интраоперационной кровопотери от длительности операции описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_v = 19,290 + 0,203 * X_t \quad (2),$$

где Y – величина объёма интраоперационной кровопотери,

X_t – длительность операции (минуты).

При увеличении длительности операции на 1 минуту следует ожидать увеличение объёма интраоперационной кровопотери на 0,203 мл.

Регрессионная модель, полученная в ходе анализа, характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,246$, что отражает слабую тесноту связи по шкале Чеддока. Модель является статистически значимой ($p = 0,04$) и объясняет 6,1% наблюдаемой дисперсии количества кровопотери.

3.1.1 Показатели операционного периода при распределении на группы

Технический успех вмешательства достигнут во всех случаях (100%). В исследовании проведен анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от используемого хирургического доступа (Таблица 17). Проанализирована длительность вмешательств при делении на группы, при этом были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$, критерий Краскела-Уоллиса). Следует отметить, что группа I (U-VATS)

обладает преимуществом в сравнении с группой II (VATS) и III (U-SVATS) в виде меньшей продолжительности операции. Но в то же время, попарное сопоставление групп II и III по данному параметру не выявило статистически значимых различий (Рисунок 29). Анализ количества кровопотери при делении на группы не выявил различий, имеющих статистическую значимость ($p = 0,67$, критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 17 – Сравнение количественных показателей операционного периода в зависимости от группы

Показатели	Группа	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность операции (минуты)	I	70	58 – 77,5	23	< 0,01* p _{II-I} < 0,01 p _{III-I} < 0,01
	II	120	85 – 141,25	28	
	III	87,5	70 – 153,25	16	
Объём интраоперационной кровопотери (мл)	I	30	30 – 50	23	0,67
	II	30	15 – 50	28	
	III	50	22,5 – 50	16	

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

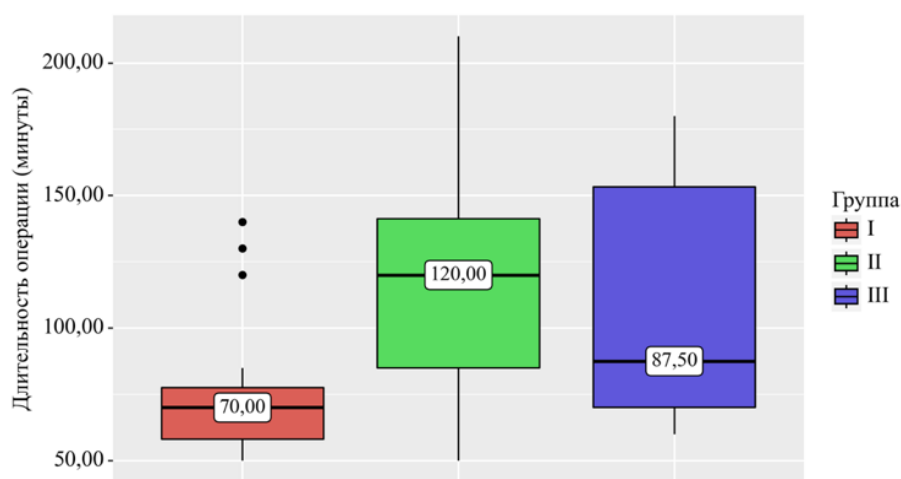


Рисунок 29 – Длительность операции в зависимости от хирургического доступа

Проведен анализ показателей операционного периода в зависимости от наличия избыточной массы тела ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), представлен в Таблице 18. Анализ времени вмешательства между группами у пациентов с нормальной массой тела выявил наличие статистически значимых различий ($p = 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса). Группы II и III характеризовались статистически значимо большей длительностью операции по сравнению с группой I, но при попарном сравнении между собой они значимо не отличались. Однако среди пациентов с ожирением значимые различия между группами выявлены не были. При сопоставлении объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от группы среди пациентов как с ожирением, так и без, различия не являлись статистически значимыми ($p = 0,56$, критерий Краскела–Уоллиса). Данные представлены графически в виде ящичных диаграмм на Рисунке 30.

Таблица 18 – Анализ длительности операции и кровопотери в зависимости от группы среди пациентов с ожирением и без

Показатели		Группа	Значение			p
			Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность операции (минуты)	ожирения нет	I	70	57,5–73,75	18	0,01* p _{II-I} = 0,05 p _{III-I} = 0,02
		II	90	63,75 – 121,25	16	
		III	85	70 – 145	13	
	ожирение	I	85	60 – 120	5	0,1
		II	135	120 – 157,5	12	
		III	179	122 – 179,5	3	
Объём интраоперационной кровопотери (мл)	ожирения нет	I	30	22,5 – 50	18	0,56
		II	25	0 – 50	16	
		III	50	0 – 50	13	
	ожирение	I	50	50 – 50	5	0,73
		II	40	30 – 62,5	12	
		III	50	50 – 50	3	

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

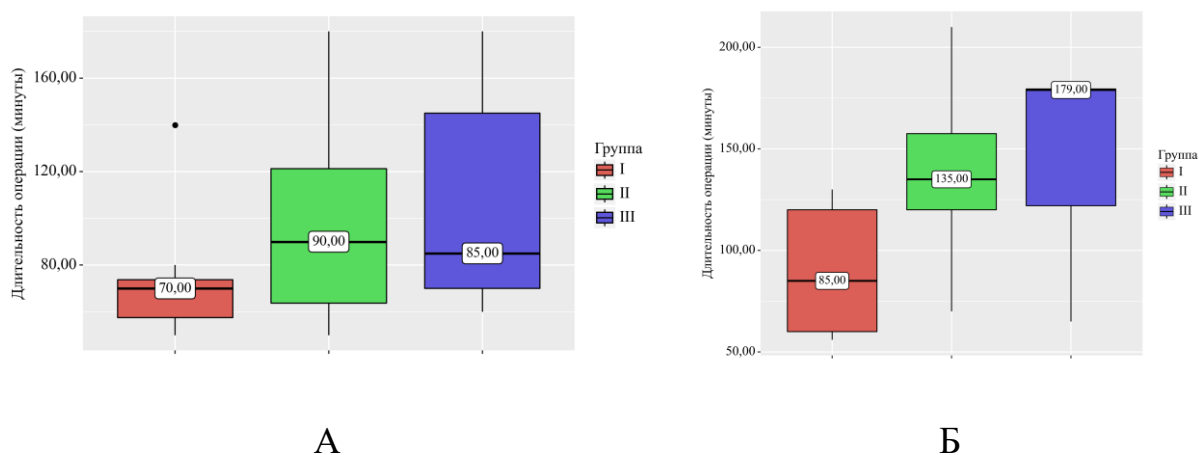


Рисунок 30 – Продолжительность операции в группах: А – пациенты без ожирения, Б – пациенты с ожирением

Был проведен анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от ожирения в группе с однопортовым доступом. При оценке продолжительности операции, объёма кровопотери в зависимости от наличия ожирения с помощью U-критерия Манна–Уитни, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,23$, $p = 0,1$ соответственно).

Нами проведен анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от стадии ожирения. Сравнение времени проведения вмешательства и количества кровопотери по стадиям ожирения не выявило значимых различий ($p = 0,45$, $p = 0,19$ соответственно, критерий Краскела–Уоллиса).

Сравнительный анализ количественных показателей операционного периода от факта наличия ожирения в группе пациентов трёхпортового доступа (группа II) представлены в табличном виде (Таблица 19). При анализе длительности операции в зависимости от избыточной массы тела с помощью критерия Стьюдента, были выявлены существенные различия ($p < 0,01$). В группе II длительность операции у пациентов с ожирением была дольше. При сравнении объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от

ожирения с помощью U–критерия Манна–Уитни, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,1$). При сопоставлении времени операции, объёма кровопотери в зависимости от стадии ожирения в группе II с помощью критерия Краскела–Уоллиса, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,1$, $p = 0,4$ соответственно).

Таблица 19 – Анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от ожирения в группе II

Показатели	Ожирение	Значение			p
		М ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность операции (минуты)	нет	95,94 ± 37,11	76,16 – 115,71	16	< 0,01*
	есть	137,92 ± 39,17	113,03 – 162,8	12	
Объём кровопотери (мл)	нет	25	0 – 50	16	0,1
	есть	40	30 – 62,5	12	

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

Был проведен анализ длительности операции и кровопотери в зависимости от ожирения в группе пациентов единого субкифоидального доступа (группа III). Оценка времени вмешательства и количества кровопотери в зависимости от наличия ожирения не выявила значимых различий ($p = 0,42$, $p = 0,38$ соответственно, U–критерий Манна–Уитни).

Произведён анализ количественных показателей операционного периода по стадиям ожирения. При анализе длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от стадии ожирения, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,61$, $p = 0,5$ соответственно, используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса).

Также выполнено сравнение групп по категориальным показателям операционного периода (Таблица 20). При анализе выполнения резекции перикарда, резекции легкого, симультанной операции, наличия спаечного процесса, НРС в операционном периоде, неполного аэростаза, внутриплеврального кровотечения в зависимости от группы, не получены статистически значимые различия ($p = 0,49$, $p = 0,24$, $p = 0,49$, $p = 0,25$, $p = 0,38$, $p = 0,49$, $p = 0,49$ соответственно, используемый метод: χ^2 Пирсона). Сосудистая резекция не выполнялась ни в одном случае, также как и не было выявлено медиастинальной лимфаденопатии ни у одного пациента.

Таблица 20 – Сравнение групп по категориальным показателям операционного периода

Параметр	Группа			p
	I	II	III	
Резекция перикарда	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0,49
Резекция легкого	0 (0)	2 (7,1)	0 (0)	0,24
Симультанная операция	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0,49
Спаечный процесс	0 (0)	2 (7,1)	2 (12,5)	0,25
Нарушения ритма сердца	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0,38
Неполный аэрозаст	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0,49
Внутриплевральное кровотечение	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0,49

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

3.1.2 Показатели операционного периода при субгрупповом анализе

Распределение регионов доступа в зависимости от групп представлено на Рисунке 31.

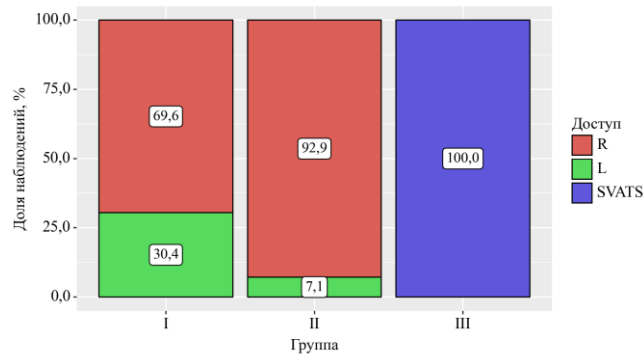


Рисунок 31 – Распределение областей доступа в зависимости от группы.
Примечание: R – правосторонний доступ; L – левосторонний доступ; SVATS – субксифоидальный доступ.

Был проведен анализ длительности операции в зависимости от категориальных показателей операционного периода (Таблица 21). При анализе времени оперативного вмешательства в зависимости от области доступа, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,03$, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса), графическое представление отражено на Рисунке 32. При анализе длительности операции в зависимости от резекции перикарда, резекции легкого, симультанной операции, спаечного процесса, нарушения ритма сердца в послеоперационном периоде, неполного аэрозаза, внутриплеврального кровотечения, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,55$, $p = 0,97$, $p = 0,12$, $p = 0,37$, $p = 0,16$, $p = 0,84$, $p = 0,55$ соответственно, используемые методы: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 21 – Анализ длительности операции в зависимости от категориальных показателей операционного периода

Показатели	Категории	Длительность (минуты)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Регион доступа	R	90	66,25 – 130	42	0,03* p _{L-R} = 0,04 p _{SVATS-L} = 0,03
	L	70	60 – 70	9	
	SVATS	87,5	70 – 153,25	16	
Резекция перикарда	не выполнялась	82,5	66,25 – 130	66	0,55
	выполнена	120	120 – 120	1	
Резекция легкого	не выполнялась	85	70 – 130	65	0,97
	выполнена	100	82,5 – 117,5	2	
Симультанная операция	не выполнялась	82,5	66,25 – 128,75	66	0,12
	выполнена	180	180 – 180	1	
Спаечный процесс	отсутствие	80	65 – 130	63	0,37
	наличие	105	85 – 135	4	
Нарушение ритма сердца	отсутствие	85	70 – 130	66	0,16
	наличие	56	56 – 56	1	
Неполный аэрозаст	отсутствие	82,5	66,25 – 130	66	0,84
	наличие	90	90 – 90	1	
Внутриплевральное кровотечение	отсутствие	85	66,25 – 130	66	0,55
	наличие	70	70 – 70	1	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); R – выполнение доступа с правой стороны; L – выполнение доступа с левой стороны; SVATS – субкисфоидаальный доступ.

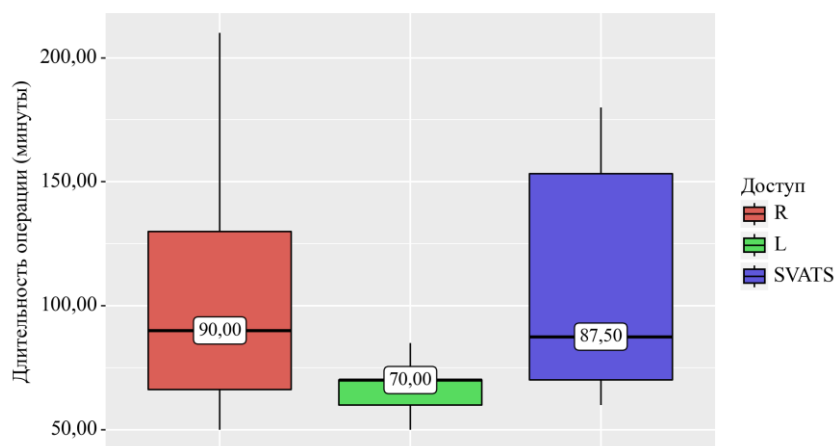


Рисунок 32 – Анализ длительности операции в зависимости от региона доступа

Был проведен анализ объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от категориальных показателей операционного периода. При сравнении кровопотери в зависимости от наличия спаечного процесса, были выявлены статистически значимые различия. А именно, при наличии спаечного процесса отмечается большее количество кровопотери 100 [87,5 – 125] мл против 30 [20 – 50] мл ($p < 0,01$, U–критерий Манна–Уитни) (Рисунок 33). Оценка количества кровопотери в зависимости от региона доступа, необходимости выполнения резекции перикарда, легкого, симультанной операции, частоты возникновения нарушения ритма сердца в послеоперационном, развития неполного аэростаза и внутриплеврального кровотечения не выявила статистически значимых различий ($p = 0,56$, $p = 0,12$, $p = 0,77$, $p = 0,73$, $p = 0,45$, $p = 0,12$, $p = 0,45$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса, U–критерий Манна–Уитни).

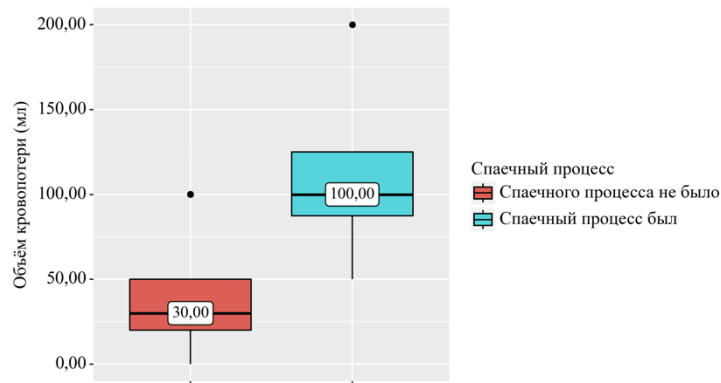


Рисунок 33 – Анализ объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от наличия спаечного процесса

Был проведен анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от наличия ожирения (Таблица 22). Полученные данные в ходе анализа длительности операции и количества кровопотери в зависимости от наличия ожирения, определили наличие значимой разницы ($p < 0,01$, $p = 0,03$ соответственно, используемые методы: U–критерий Манна–Уитни) – пациенты с ожирением имели большие значения в сравнении с пациентами нормального веса (Рисунок 34, Рисунок 35).

Таблица 22 – Анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от наличия ожирения

Показатели	Ожирение	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность операции (минуты)	нет	75	65 – 95	47	< 0,01*
	есть	125	88,75 – 157,25	20	
Объём интраоперационной кровопотери (мл)	нет	30	0 – 50	47	0,03*
	есть	50	30 – 50	20	

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

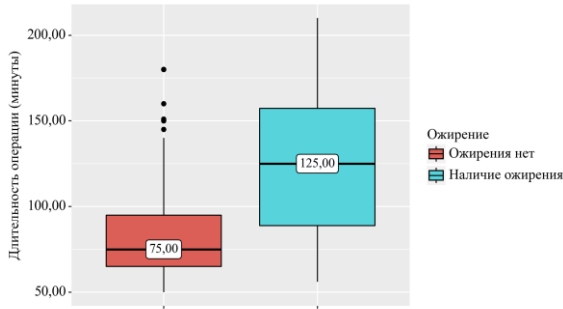


Рисунок 34 – Анализ длительности операции с учётом наличия ожирения

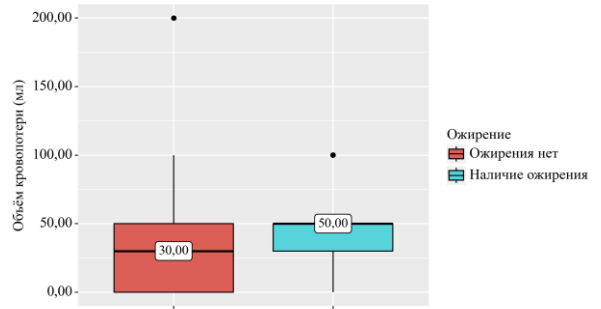


Рисунок 35 – Анализ объёма кровопотери в зависимости от ожирения

Также был проведен анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от стадии ожирения (Таблица 23). Согласно полученным данным при оценке продолжительности хирургического вмешательства в зависимости от стадии ожирения, были определены статистически значимые различия ($p = 0,02$). Значение данного показателя у пациентов с I и II степенями ожирения были выше. При анализе объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от стадии ожирения, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,2$, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса, Рисунок 36).

Таблица 23 – Анализ количественных показателей операционного периода в зависимости от стадии ожирения

Показатели	Категории	Степень ожирения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Продолжительность операции (минуты)	Нормальный вес	80	65 – 120	26	0,02*
	Избыточный вес	70	65 – 85	21	

Показатели	Категории	Степень ожирения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
	Ожирение I степени	130	85 – 150	17	
	Ожирение II степени	120	120 – 150	3	
Объём интраоперационной кровопотери (мл)	Нормальный вес	30	0 – 50	26	0,2
	Избыточный вес	30	0 – 50	21	
	Ожирение I степени	50	30 – 50	17	
	Ожирение II степени	30	30 – 65	3	

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

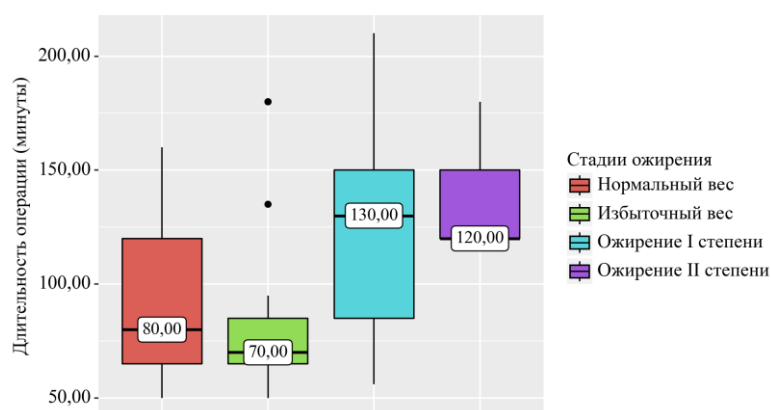


Рисунок 36 – Анализ продолжительности операции в зависимости от степени ожирения

Проведен анализ таких операционных параметров как количество установленных портов, длительность операции и объём кровопотери в зависимости от степени инвазии опухоли по критерию T (TNM, 8 издание AJCC, 2018 г.), данные приведены в Таблице 24. Ни по одному из параметров статистически значимых различий выявлено не было, в то же время нельзя не отметить, что была отмечена тенденция к формированию существенного

различия по количеству торакоскопических портов – подгруппе $T_2N_0M_0$ соответствовало большее значение показателя по сравнению с $T_{1a}N_0M_0$ и $T_{1b}N_0M_0$.

Таблица 24 – Анализ количественных переменных операционного периода в зависимости от критерия T (TNM, 8 издание AJCC, 2018 г.)

Показатели	T по TNM			p
	1a	1b	2	
Количество портов, Ме [IQR]	1 [1 – 3]	1 [1 – 1]	3 [3 – 3]	0,06
Длительность операции (минуты), Ме [IQR]	90 [70 – 140]	67,5 [65 – 71,25]	92,5 [78,75 – 106,25]	0,118
Объём кровопотери (мл), Ме [IQR]	30 [20 – 50]	30 [27,5 – 38,75]	65 [47,5 – 82,5]	0,583

Был выполнен анализ таких категориальных переменных операционного периода как частота развития НРС, неполного аэростаза и внутриплеврального кровотечения. Исходя из представленных данных Таблицы 32, проведен анализ частоты нарушения ритма сердца в операционном периоде в зависимости от степени инвазии опухоли. Исходя из полученных данных при анализе НРС в операционном периоде в зависимости от степени инвазии опухоли, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,024$, $p_{1a-1b} = 0,021$, используемый метод: χ^2 Пирсона). Только в 1 (12,5%) случае среди пациентов со степенью инвазии T_{1b} интраоперационно развилось НРС. Был выполнен анализ частоты внутриплеврального кровотечения в зависимости от степени инвазии опухоли. При сравнении по частоте внутриплеврального кровотечения не удалось выявить значимых различий ($p = 0,915$, используемый метод: χ^2 Пирсона). Внутриплевральное

кровотечение развилось только у 1 (1,8%) пациента с опухолью T_{1a}. Аналогичный результат сравнения был получен по частоте развития неполного аэростаза, который развился только у 1 (1,8%) пациента с опухолью T_{1a} ($p = 0,915$, используемый метод: χ^2 Пирсона).

При оценке количества установленных портов, продолжительности операции и объёма кровопотери в зависимости от гистологической классификации опухоли, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,098$; $p = 0,215$; $p = 0,282$, соответственно, используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Проведён анализ категориальных переменных в зависимости от гистологической классификации тимом. Группы пациентов с разными видами тимом не имели статистически значимых различий между собой по частоте выполнения резекции перикарда, НРС, неполному аэростазу и внутриплевральным кровотечениям ($p = 0,769$; $p = 0,633$; $p = 0,633$; $p = 0,519$, соответственно, используемый метод: χ^2 Пирсона). При этом при сопоставлении гистологических типов тимом в зависимости от выполнения резекции лёгкого, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$, используемый метод: χ^2 Пирсона) между подгруппами АВ и В3 ($p_{AB - B3} = 0,004$) и В1 и В3 ($p_{B1 - B3} = 0,014$). Графическое изображение анализа частоты выполнения резекции лёгкого в зависимости от гистологического типа тимомы представлено на Рисунке 37.

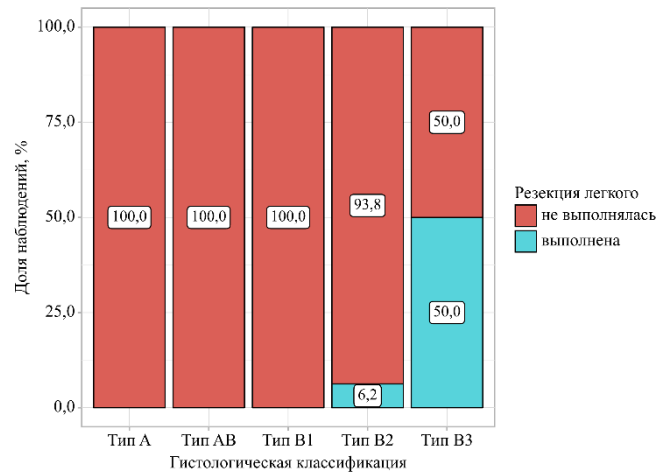


Рисунок 37 – Частота выполнения резекции лёгкого в зависимости от гистологического типа тимомы

Результаты хирургического лечения неинвазивных тимом торакоскопическим методом демонстрируют высокую эффективность. Технический успех вмешательства был достигнут в 100% случаев. Анализ показателей операционного периода выявил статистически значимые различия в длительности операции между группами: наименьшее время отмечено в группе однопортового доступа (70 минут), в то время как в группе трёхпортового и субксифоидального доступов продолжительность вмешательств составляла 120 и 87,5 минут соответственно. Однако различия в объёме интраоперационной кровопотери между группами статистически значимыми не были, оставаясь в пределах от 30 до 50 мл.

Установлено, что наличие ожирения и увеличение индекса массы тела существенно увеличивали длительность операции в Группе II, но не оказывали значимого влияния на объём кровопотери. Кроме того, субгрупповой анализ показал, что размер и гистологический тип тимомы не влияли на основные операционные параметры, за исключением случаев, когда требовались дополнительные хирургические манипуляции, такие как резекция лёгкого или перикарда.

3.2 Показатели госпитального периода наблюдения

Обобщённая описательная статистика по количественным показателям госпитального периода приведена в Таблице 35. Средняя величина продолжительности пребывания в стационаре среди всех пациентов равнялась 4 [3 – 5] дням. Длительность нахождения дренажа составила 2 [1 – 2] дня. Исходя из данных Таблицы 25 также можно отметить прогрессивное снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ с течением времени.

Таблица 25 – Обобщённые данные по количественным показателям госпитального периода

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Длительность пребывания в стационаре (дни)	4	3 – 5	67	3	11
Длительность нахождения дренажа (дни)	2	1 – 2	67	1	5
Боль ч/з 2 часа п/о (балл по ВАШ), Me [IQR]	4	3 – 4	67	1	6
Боль на 1 п/о сутки (балл по ВАШ), Me [IQR]	3	2 – 4	67	1	6
Боль на 2 п/о сутки (балл по ВАШ), Me [IQR]	2	0 – 3	67	0	5
Боль после удаления дренажа, (балл по ВАШ), Me [IQR]	1	0 – 1	67	0	3

Был проведён корреляционный анализ взаимосвязи количества портов с длительностью пребывания в стационаре, длительностью дренирования плевральной полости и выраженностью болевого синдрома на разных этапах. Данные представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи количества портов и показателей госпитального периода

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	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 первые послеоперационные сутки	0,384	Умеренная	0,001*
Количество портов – Выраженность болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки	0,513	Заметная	< 0,001*
Количество портов – Выраженность болевого синдрома после удаления дренажа, балл	0,458	Умеренная	< 0,001*

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

Оценка зависимости длительности госпитализации от количественных факторов (возраста, ИМТ, размера опухоли, количества портов, длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери, длительности нахождения дренажа, болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки и после удаления дренажа) была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 27). Число наблюдений составило 67.

Таблица 27 – Анализ длительности пребывания в стационаре в зависимости от количественных факторов

	B	Стд. ошибка	t	p
Длительность операции (мин.)	-0,008	0,003	-2,817	< 0,01*
Объём интраоперационной кровопотери (мл.)	0,009	0,003	2,621	0,01*
Длительность стояния дренажа (дни)	1,198	0,119	10,058	< 0,01*

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

Наблюдаемая зависимость длительности пребывания в стационаре от длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери, длительности нахождения дренажа описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{к/д}} = 2,511 - 0,008 * X_{\text{Топер}} + 0,009 * X_{\text{V}} + 1,198 * X_{\text{Тдренаж}} \quad (3),$$

где $Y_{\text{к/д}}$ – величина длительности пребывания в стационаре,

$X_{\text{Топер}}$ – длительность операции (минуты),

X_{V} – объём интраоперационной кровопотери (мл),

$X_{\text{Тдренаж}}$ – длительность нахождения дренажа (дни).

При увеличении длительности операции на 1 минуту следует ожидать уменьшение длительности пребывания в стационаре на 0,008 суток, при увеличении объёма интраоперационной кровопотери на 1 мл следует ожидать увеличение длительности пребывания в стационаре на 0,009 суток, при увеличении длительности нахождения дренажа на 1 сутки следует ожидать увеличение длительности пребывания в стационаре на 1,198 суток.

Разработана регрессионная модель с коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,808$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Полученная модель

объясняет 65,4% наблюдаемой дисперсии длительности пребывания в стационаре.

Анализ зависимости срока нахождения дренажа от таких количественных параметров как возраст, ИМТ, размера опухоли, количества портов, количество кровопотери и время вмешательства была проведена с использованием метода линейной регрессии (Таблица 28).

Таблица 28 – Срок нахождения дренажа в зависимости от количественных факторов

	В	Стд. Ошибка	t	p
Возраст (лет)	0,021	0,005	4,007	< 0,01*
Количество портов (шт.)	0,615	0,083	7,444	< 0,01*

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

Наблюдаемая зависимость длительности нахождения дренажа от возраста, количества портов описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Дренаж}} = -0,26 + 0,021 * X_{\text{возраст}} + 0,615 * X_{\text{к-во портов}} \quad (4),$$

где $Y_{\text{Дренаж}}$ – величина длительности нахождения дренажа,

$X_{\text{возраст}}$ – возраст (лет),

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

При увеличении возраста на 1 год, следует ожидать увеличение длительности нахождения дренажа на 0,021 дня, при увеличении количества портов на 1 следует ожидать увеличение длительности нахождения дренажа на 0,615 дня.

Разработанная модель имеет коэффициент корреляции $r_{xy} = 0,745$, определяющий высокую тесноту связи по шкале Чеддока и является

статистически значимой ($p < 0,01$). Данная модель объясняет 55,5% наблюдаемой дисперсии значений срока нахождения дренажа.

Оценка зависимости болевого синдрома через 2 часа после операции от количественных факторов (возраста, ИМТ, размера опухоли, количества портов, длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери, длительности нахождения дренажа) произведена с использованием линейной регрессионной модели с числом наблюдений в количестве 67 (Таблица 29).

Таблица 29 – Анализ болевого синдрома через 2 часа после операции в зависимости от количественных факторов

	B	Стд. ошибка	t	p
Количество портов (шт.)	0,425	0,114	3,719	< 0,01*

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

Наблюдаемая зависимость болевого синдрома через 2 часа после операции от количества портов описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{боль } 2\text{ч}} = 3,011 + 0,425 * X_{\text{к-во портов}} \quad (5),$$

где $Y_{\text{боль } 2\text{ч}}$ – величина болевого синдрома через 2 часа после операции,

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

При увеличении количества портов на 1 следует ожидать увеличение болевого синдрома через 2 часа после операции на 0,425 балл по ВАШ.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,419$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Разработанная модель объясняет 17,5% дисперсии значений выраженности боли через 2 часа после операции.

Оценка зависимости болевого синдрома в первые послеоперационные сутки от (возраста, ИМТ, размера опухоли, количества портов, объёма

интраоперационной кровопотери, длительности операции, длительности нахождения дренажа) произведена с использованием линейной регрессионной модели (Таблица 30) с числом наблюдений в количестве 67.

Таблица 30 – Анализ болевого синдрома в первые послеоперационные сутки в зависимости от количественных факторов

	В	Стд. ошибка	t	p
Количество портов (шт)	0,478	0,137	3,484	< 0,01*

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

Наблюдаемая зависимость болевого синдрома в первые послеоперационные сутки от количества портов описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{боль 1 сут}} = 2,317 + 0,478 * X_{\text{к-во портов}} \quad (6),$$

где Y – величина болевого синдрома в первые послеоперационные сутки,

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

При увеличении количества портов на 1 следует ожидать увеличение болевого синдрома в первые послеоперационные сутки на 0,478 балл по ВАШ.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,397$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,01$). Полученная модель объясняет 15,7% наблюдаемой дисперсии болевого синдрома в первые послеоперационные сутки.

Анализ взаимосвязи болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки от количественных факторов (возраста, ИМТ, размера опухоли, количества портов, длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери, длительности нахождения дренажа) произведена с

использованием линейной регрессионной модели с числом наблюдений в количестве 67 (Таблица 31).

Таблица 31 – Анализ болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки в зависимости от количественных факторов

	B	Стд. ошибка	t	p
Количество портов (шт)	0,612	0,152	4,04	< 0,01*
Длительность операции (мин.)	0,01	0,004	2,792	< 0,01*

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

Наблюдаемая зависимость болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки от количества портов, длительности операции описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{боль 2 сут.}} = -0,395 + 0,612 * X_{\text{к-во портов}} + 0,01 * X_{\text{Топер}} \quad (7),$$

где Y – величина болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки,

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

$X_{\text{Топер}}$ – длительность операции (минуты).

При увеличении количества портов на 1 следует ожидать увеличение болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки на 0,612 балл по ВАШ, при увеличении длительности операции на 1 минуту следует ожидать увеличение болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки на 0,01 балла по ВАШ.

Разработанная модель определяется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,586$, соответствующим заметной тесноте связи по шкале Чеддока и является статистически значимой ($p < 0,01$). Данное уравнение объясняет 34,3% дисперсии значений выраженности болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки.

Оценка зависимости болевого синдрома после удаления дренажа от количественных факторов (возраста, ИМТ, размера опухоли, количества портов, длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери, длительности нахождения дренажа) разработана с использованием линейной регрессионной модели (Таблица 32) с числом наблюдений в количестве 67.

Таблица 32 – Анализ болевого синдрома после удаления дренажа в зависимости от количественных факторов

	B	Стд. ошибка	t	p
Количество портов (шт)	0,299	0,086	3,462	< 0,01*
Длительность операции (мин)	0,007	0,002	3,556	< 0,01*
Объём интраоперационной кровопотери (мл)	0,006	0,002	2,651	0,01*

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

Наблюдаемая зависимость болевого синдрома после удаления дренажа от количества портов, длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{боль после дренажа}} = -0,814 + 0,299 * X_{\text{к-во портов}} + 0,007 * X_{\text{Т опер}} + 0,006 * X_{\text{V}} \quad (8),$$

где Y – величина болевого синдрома после удаления дренажа,

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

$X_{\text{Т опер}}$ – длительность операции (минуты),

X_{V} – объём интраоперационной кровопотери (мл).

При увеличении количества портов на 1 следует ожидать увеличение болевого синдрома после удаления дренажа на 0,299 балла по ВАШ, при увеличении длительности операции на 1 минуту следует ожидать увеличение болевого синдрома после удаления дренажа на 0,007 балл по ВАШ, при

увеличении объёма интраоперационной кровопотери на 1 мл следует ожидать увеличение болевого синдрома после удаления дренажа на 0,006 балла по ВАШ.

Разработанная регрессионная модель имеет коэффициент корреляции $r_{xy} = 0,659$, соответствующий заметной тесноте связи по шкале Чеддока и является статистически значимой ($p < 0,01$), объясняя 43,4% дисперсии значений выраженности болевого синдрома после удаления дренажа.

Описательная статистика категориальных переменных госпитального периода приведена ниже (Таблица 33). Выполнение реторакоскопии потребовалось лишь в одном случае (1,5%) по поводу развития внутриплеврального кровотечения. Парез диафрагмы развился у двоих человек (3%), а нарушения чувствительности наблюдались гораздо чаще – у 12 человек (18,8%).

Таблица 33 – Описательная статистика категориальных переменных госпитального периода

Показатели	Абс.	%	95% ДИ
Необходимость реторакоскопии в госпитальном периоде	1	1,5	0 – 8
Парез диафрагмы	2	3	0,4 – 10,4
Нарушение чувствительности	12	18,8	10,1 – 30,5

3.2.1 Показатели госпитального периода наблюдения при распределении на группы

В Таблице 34 приведены значения количественных параметров с разбивкой по анализируемым группам. Исходя из полученных данных, проведен анализ с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При анализе длительности госпитализации, длительности дренирования плевральной полости, болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки и после удаления дренажа в зависимости от группы, были установлены различия ($p < 0,01$ соответственно). При анализе по сроку госпитализации группа III продемонстрировала статистически значимое преимущество над группами I и II (3 [3 – 4] против 4 [4 – 4] и 5 [4 – 6] дней соответственно; $p_{II-I} = 0,05$; $p_{III-I} = 0,05$; $p_{III-II} < 0,01$) (Рисунок 38). Можно отметить, что длительность нахождения дренажа была минимальной в группе III (3 [3 – 4] дня), а максимальное значение соответствовало группе II (5 [4 – 6] дней) – при попарном сравнении было продемонстрировано статистически значимое различие 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 (Рисунок 39). При анализе выраженности болевого синдрома как через 2 часа после операции, так и на первые сутки наблюдения группа III имела существенно меньшую выраженность болевого синдрома по сравнению с группой II (через 2 часа после операции: 3 [2,75 – 4] балла против 4 [4 – 5] балла, $p_{III-II} < 0,01$; на первые сутки после операции 2 [2 – 3] балла против 4 [3 – 4] баллов, $p_{III-II} < 0,01$). При попарном сравнении вышеупомянутых групп с группой I (через 2 часа после операции: 4 [3 – 4] балла; на первые сутки после операции 3 [2,5 – 4] балла) статистически значимых различий не было выявлено (Рисунок 40, Рисунок 41). Однако, на вторые сутки после операции и в день после удаления дренажа (Рисунок 42, Рисунок 43), значимо меньшая

выраженность болевого синдрома соответствовала группе I (0 [0 – 1] баллов и 0 [0 – 0] баллов соответственно) при попарном сравнении с группой II (3 [2 – 3] балла и 1 [0,75 – 2] балл) и III (2 [1 – 3] балла и 1 [0,75 – 1] балл). Но группы II и III значимо не отличались на этих этапах оценки боли.

Таблица 34 – Описательная статистика количественных переменных в зависимости от группы

Показатели	Группа			p
	I	II	III	
Длительность пребывания в стационаре (дни), Me [IQR]	4 [4 – 4]	5 [4 – 6]	3 [3 – 4]	< 0,01* p _{II-I} = 0,05 p _{III-I} = 0,05 p _{III-II} < 0,01
Длительность нахождения дренажа (дни), Me [IQR]	1 [1 – 2]	2 [2 – 3]	1 [1 – 1]	< 0,01* p _{II-I} < 0,01 p _{III-II} < 0,01
Боль через 2 часа после операции (балл по ВАШ), Me [IQR]	4 [3 – 4]	4 [4 – 5]	3 [2,75 – 4]	< 0,01* p _{III-II} < 0,01
Боль на 1 послеоперационные сутки (балл по ВАШ), Me [IQR]	3 [2,5 – 4]	4 [3 – 4]	2 [2 – 3]	< 0,01* p _{III-II} < 0,01
Боль на 2 послеоперационные сутки (балл по ВАШ), Me [IQR]	0 [0 – 1]	3 [2 – 3]	2 [1 – 3]	< 0,01* p _{II-I} < 0,01 p _{III-I} < 0,01
Боль после удаления дренажа, (балл по ВАШ), Me [IQR]	0 [0 – 0]	1 [0,75 – 2]	1 [0,75 – 1]	< 0,01* p _{II-I} < 0,01 p _{III-I} < 0,01

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

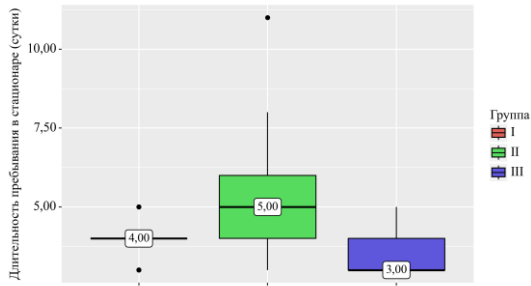


Рисунок 38 – Срок пребывания в стационаре по группам

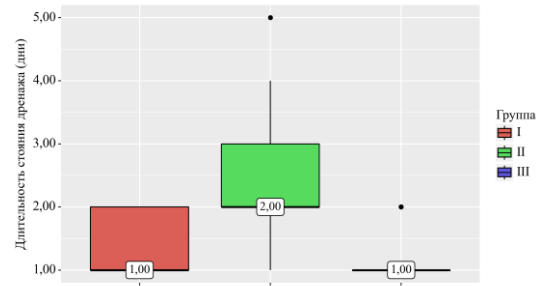


Рисунок 39 – Срок стояния дренажа

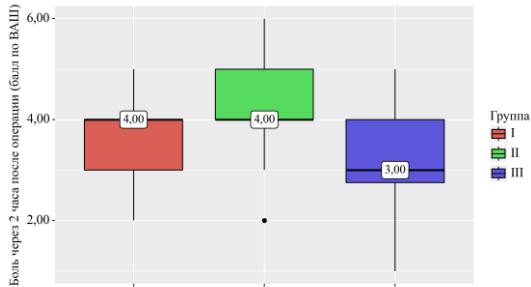


Рисунок 40 – Боль через 2 часа после операции по группам

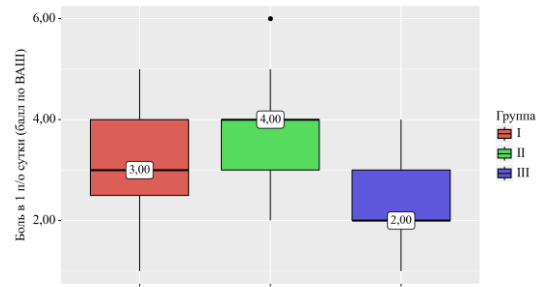


Рисунок 41 – Боль на 1 сутки по группам

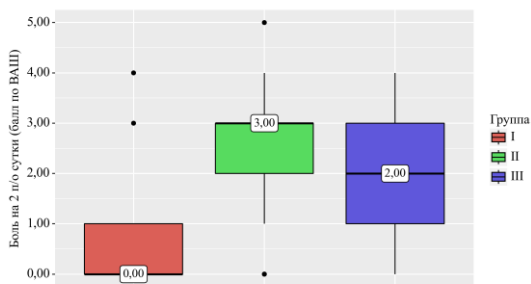


Рисунок 42 – Боль на 2 сутки по группам

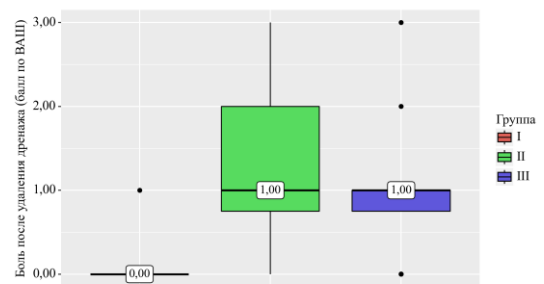


Рисунок 43 – Боль после удаления дренажа по группам

Нами был выполнен анализ тех же количественных показателей госпитального периода (сроков госпитализации, длительности дренирования

плевральной полости, болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки, после удаления дренажа) в зависимости от факта наличия ожирения в группе I, однако нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,27$, $p = 0,41$, $p = 0,59$, $p = 0,88$, $p = 0,31$, $p = 0,6$ соответственно, используемые методы: U-критерий Манна-Уитни). При анализе данных параметров в зависимости от наличия ожирения также не были установлены статистически значимые различия ($p = 0,41$, $p = 0,41$, $p = 0,83$, $p = 0,39$, $p = 0,23$, $p = 0,52$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела-Уоллиса).

Проведен анализ количественных показателей госпитального периода в зависимости от ожирения в группе II. При оценке длительности госпитализации, сроков дренирования плевральной полости, болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки в зависимости от стадии ожирения, не удалось выявить значимых различий ($p = 0,5$, $p = 0,17$, $p = 0,76$, $p = 0,96$ соответственно, используемые методы: U-критерий Манна-Уитни). При этом анализ выраженности болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки показал стойкую тенденцию к формированию существенного различия ($p = 0,05$, используемый метод: t-критерий Стьюдента), выраженность болевого синдрома у пациентов с ожирением была выше $3,08 \pm 0,9$ против $2,19 \pm 1,33$. На основании данных анализа выраженности болевого синдрома после удаления дренажа в зависимости от стадии ожирения, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,05$, используемый метод: U-критерий Манна-Уитни), выраженность болевого синдрома у пациентов с ожирением была выше 2 [1 – 2] против 1 [0 – 1], данные представлены графически на Рисунке 44.

При анализе тех же количественных показателей госпитального периода (длительность госпитализации, срок дренирования плевральной полости, болевой синдром через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки и после удаления дренажа) в зависимости от стадии ожирения в группе II не удалось установить

статистически значимых различий ($p = 0,56$, $p = 0,2$, $p = 0,6$, $p = 0,25$, $p = 0,09$, $p = 0,19$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса, F–критерий Фишера).

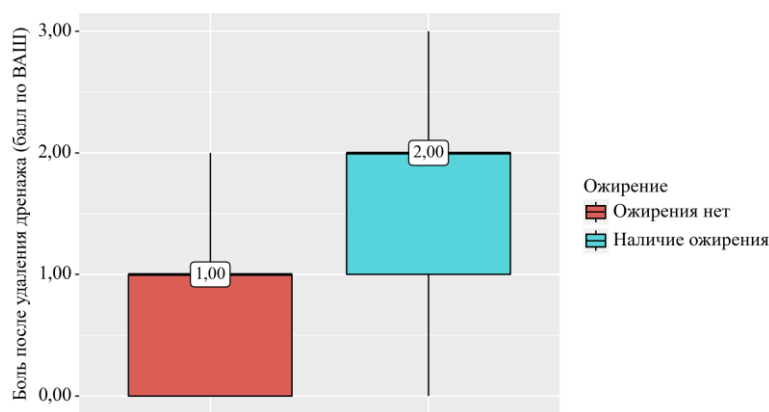


Рисунок 44 – Анализ болевого синдрома после удаления дренажа в зависимости от ожирения в группе II

Был выполнен анализ количественных показателей госпитального периода (сроков госпитализации, длительности дренирования плевральной полости, болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки, после удаления дренажа) с учётом наличия ожирения среди пациентов в группе III не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,74$, $p = 0,49$, $p = 0,57$, $p = 0,38$, $p = 0,83$, $p = 0,64$ соответственно, используемые методы: U–критерий Манна–Уитни). При анализе тех же количественных показателей госпитального периода в зависимости от стадии ожирения не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,75$, $p = 0,74$, $p = 0,84$, $p = 0,61$, $p = 0,93$, $p = 0,88$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса).

При выполнении анализа категориальных переменных (частоты выполнения повторной торакоскопии, возникновения пареза диафрагмы и

нарушения чувствительности) в зависимости от группы, статистически значимые различия на этапе пребывания в стационаре не выявлены ($p = 0,49$, $p = 0,51$, $p = 0,64$ соответственно, используемые методы: χ^2 Пирсона).

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости (развитие пареза диафрагмы) у исследуемых в зависимости от группы. Анализ продемонстрировал, что ни в одной группе 75, 50 (медиана) и 25 процентиля срока дожития не были достигнуты. Тест отношения правдоподобия не выявил статистически значимой разницы бессобытийной выживаемости по группам ($p = 0,4$). (Рисунок 45).

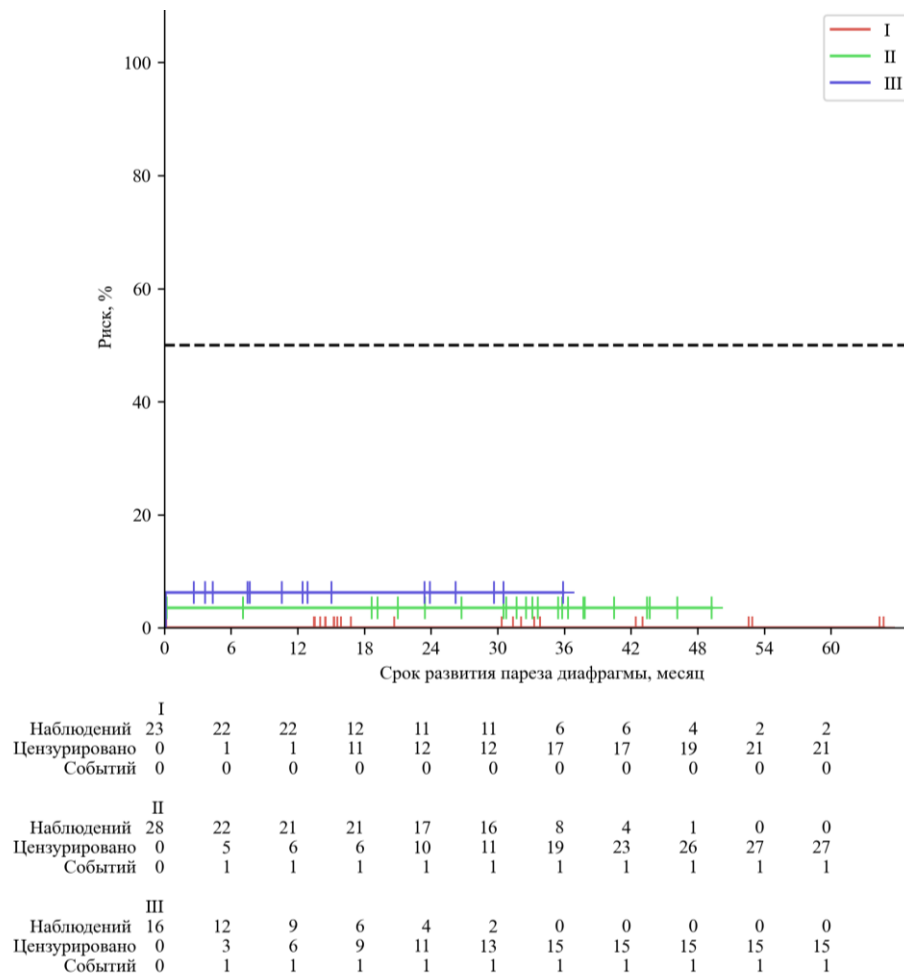


Рисунок 45 – Кривая риска развития пареза диафрагмы в зависимости от группы

3.2.2 Показатели госпитального периода наблюдения при субгрупповом анализе

Был выполнен анализ количественных показателей госпитального периода в зависимости от наличия ожирения (Таблица 35). При анализе данных параметров (срок госпитализации, время дренирования плевральной полости, выраженность болевого синдрома после удаления дренажа) в зависимости от наличия ожирения, была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,03$, $p < 0,01$, $p = 0,04$ соответственно, U–критерий Манна–Уитни), при этом пациенты с ожирением имели большие значения (Рисунки 46 – 48 соответственно). Сравнение по выраженности болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки продемонстрировало наличие стойкой тенденции к формированию существенного различия ($p = 0,05$, U–критерий Манна–Уитни), пациенты с ожирением также имели большую выраженность болевого синдрома. Сопоставление болевого синдрома через 2 часа после операции, болевого синдрома в первые послеоперационные сутки в зависимости от ожирения, не выявило статистически значимых различий ($p = 0,37$, $p = 0,5$ соответственно, используемые методы: U–критерий Манна–Уитни).

Таблица 35 – Анализ количественных показателей госпитального периода в зависимости от наличия ожирения

Показатели	Ожирение	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Срок госпитализации (дни)	нет	4	3 – 4	47	0,03*
	есть	4,5	4 – 5	20	
Дренирование плевральной полости (дни)	нет	1	1 – 2	47	<0,01*

Показатели	Ожирение	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
	есть	2	2 – 3	20	
Боль ч/з 2 часа после операции (балл по ВАШ)	нет	4	3 – 4	47	0,37
	есть	4	3,75 – 4,25	20	
Боль на 1 п/о сутки (балл по ВАШ)	нет	3	2 – 4	47	0,5
	есть	3	2,75 – 4	20	
Боль на 2 п/о сутки (балл по ВАШ)	нет	1	0 – 3	47	0,05
	есть	2,5	1 – 3	20	
Боль после удаления дренажа (балл по ВАШ)	нет	0	0 – 1	47	0,04*
	есть	1	0 – 2	20	

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

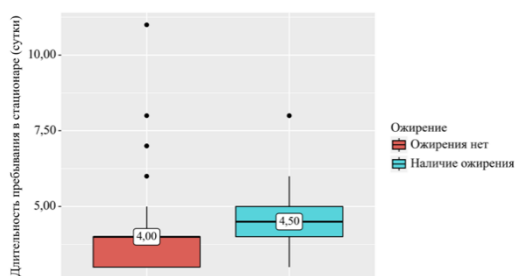


Рисунок 46 – Срок пребывания в стационаре с учётом ожирения

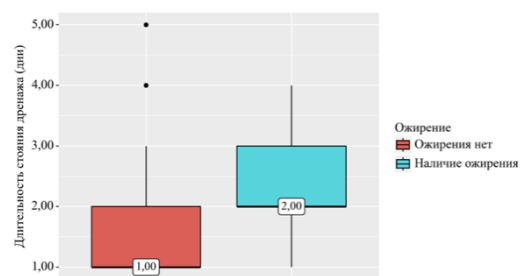


Рисунок 47 – Срок стояния дренажа в зависимости от ожирения

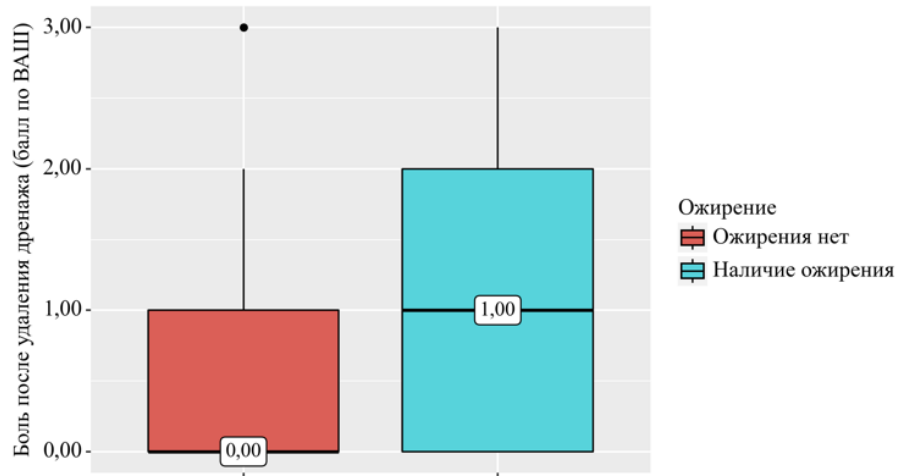


Рисунок 48 – Боль после удаления дренажа в зависимости от ожирения

Был проведён анализ количественных показателей госпитального периода в зависимости от степени ожирения. При сравнении длительности пребывания в стационаре с учётом ожирения была отмечена тенденция к формированию статистически значимого различия ($p = 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса) – пациенты с ожирением I и II степени находились в стационаре дольше. Оценка длительности стояния дренажа в зависимости от стадии ожирения, установила существенные различия ($p = 0,01$, критерий Краскела–Уоллиса) – у больных с ожирением II степени дренаж стоял дольше, особенно по сравнению с пациентами нормального веса ($p_{\text{II ст.} - N} = 0,03$, критерий Краскела–Уоллиса), графически представлено на Рисунке 49. При сопоставлении болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки и после удаления дренажа в зависимости от стадии ожирения, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,7$, $p = 0,57$, $p = 0,17$, $p = 0,23$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса).

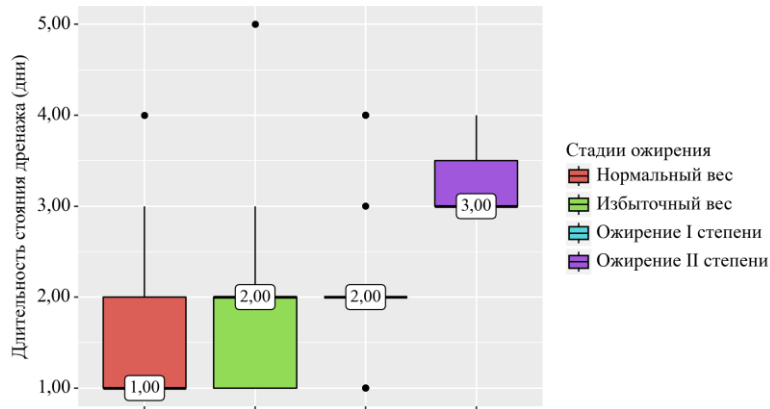


Рисунок 49 – Анализ длительности нахождения дренажа в зависимости от стадии ожирения

Результаты анализа количественных переменных госпитального периода в зависимости от степени инвазии опухоли по критерию T (TNM, 8 издание AJCC, 2018 г.) приведены в Таблице 36. При оценке длительности пребывания в стационаре, длительности нахождения дренажа, болевого синдрома через 2 часа после операции и в первые послеоперационные сутки в зависимости от инвазии опухоли (критерий T по TNM), нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,058$, $p = 0,221$, $p = 0,498$, $p = 0,055$ соответственно). Также необходимо отметить, что при сравнении подгрупп по длительности пребывания в стационаре отмечается тенденция к формированию статистически значимого различия ($p = 0,058$) с наибольшим значением срока в группе $T_2N_0M_0$ равным 7,5 [7,25 – 7,75] дней по сравнению с группами $T_{1a}N_0M_0$ и $T_{1b}N_0M_0$ (4 [3 – 5] дня и 4 [4 – 4,25] дня соответственно) – графически представлено на Рисунке 51. Аналогичная ситуация сложилась и при анализе показателя выраженности болевого синдрома на этапе оценке через 2 часа после выполнения операции ($p = 0,055$), подгруппе $T_2N_0M_0$ соответствовал самый высокий показатель 5 [4,5 – 5,5] баллов против 3 [2 – 4] и 4 [3 – 4], соответствующих подгруппам $T_{1a}N_0M_0$ и $T_{1b}N_0M_0$ – графически представлено на Рисунке 50. При анализе болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки (Рисунок 52), болевого синдрома после удаления

дренажа (Рисунок 53) в зависимости от размера опухоли, нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,015$, $p = 0,007$ соответственно, критерий Краскела–Уоллиса), в обоих случаях наименьший показатель выраженности болевого синдрома соответствовал подгруппе $T_{1b}N_0M_0$.

Таблица 36 – Анализ количественных показателей госпитального периода в зависимости от степени инвазии, критерий T (TNM, 8 издание AJCC, 2018 г.)

Показатели	T по TNM			p
	1a	1b	2	
Длительность пребывания в стационаре (сутки), Me [IQR]	4 [3 – 5]	4 [4 – 4,25]	7,5 [7,25 – 7,75]	0,058
Длительность нахождения дренажа (дни), Me [IQR]	2 [1 – 2]	1,5 [1 – 2]	3 [2,5 – 3,5]	0,221
Боль через 2 часа после операции (балл по ВАШ), Me [IQR]	4 [3 – 4]	4 [4 – 4]	4,5 [4,25 – 4,75]	0,498
Боль на 1 п/о сутки (балл по ВАШ), Me [IQR]	3 [2 – 4]	4 [3 – 4]	5 [4,5 – 5,5]	0,055
Боль на 2 п/о сутки (балл по ВАШ), Me [IQR]	2 [1 – 3]	0 [0 – 1]	3 [3 – 3]	0,015* $p_{1b-1a} = 0,031$ $p_{2-1b} = 0,042$
Боль после удаления дренажа (балл по ВАШ), Me [IQR]	1 [0 – 1]	0 [0 – 0]	1,5 [1,25 – 1,75]	0,007* $p_{1b-1a} = 0,017$ $p_{2-1b} = 0,025$

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

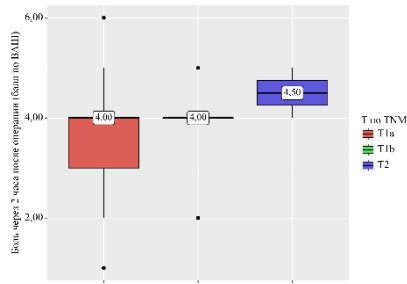


Рисунок 50 – Боль через 2 часа после операции с учётом Т по TNM

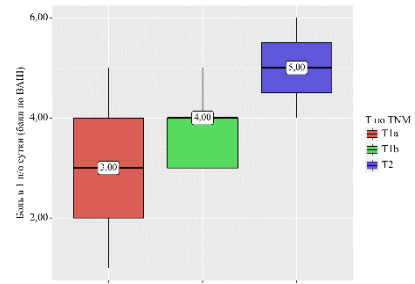


Рисунок 51 – Боль в 1 сутки с учётом Т по TNM

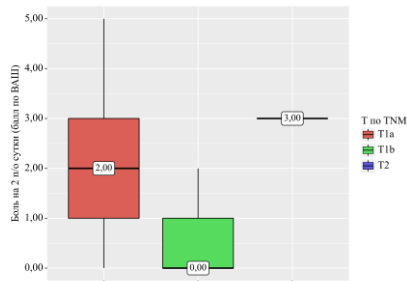


Рисунок 52 – Боль на 2 сутки с учётом Т по TNM

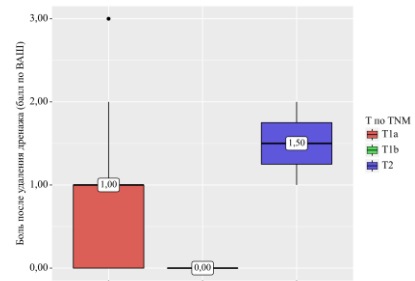


Рисунок 53 – Боль после удаления дренажа с учётом Т по TNM

При сравнении необходимости торакоскопии в госпитальном периоде, пареза диафрагмы в зависимости от критерия Т, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,915$, $p = 0,759$ соответственно, используемые методы: χ^2 Пирсона).

При сопоставлении количественных показателей (сроков госпитализации, длительности дренирования плевральной полости, болевого синдрома через 2 часа после операции, в первые послеоперационные сутки, на вторые послеоперационные сутки и после удаления дренажа) в зависимости от гистологической классификации, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,607$, $p = 0,797$, $p = 0,619$, $p = 0,183$, $p = 0,321$ и $p = 0,238$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса).

При сопоставлении категориальных переменных (частоты необходимости выполнения торакоскопии в госпитальном периоде и развития пареза диафрагмы) в зависимости от гистологической классификации, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,519$, $p = 0,526$ соответственно, используемые методы: χ^2 Пирсона).

Был выполнен анализ базовых количественных характеристик в зависимости от развития пареза диафрагмы (Таблица 37, Рисунок 54, Рисунок 55). Согласно полученным данным при сравнении возраста в зависимости от развития пареза диафрагмы, были установлены существенные различия ($p = 0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Пациенты с парезом диафрагмы имели тенденцию к статистически значимому различию по показателю ИМТ и характеризовались большей величиной данного показателя ($p = 0,07$, U-критерий Манна-Уитни) – Рисунок 55. При сопоставлении длительности операции, объёма интраоперационной кровопотери в зависимости от пареза диафрагмы, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,25$, $p = 0,65$ соответственно, U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 37 – Анализ частоты развития пареза диафрагмы в зависимости от базовых количественных характеристик

Показатели	Парез диафрагмы	Значение			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Возраст (лет)	нет	43	38 – 59	65	0,04*
	есть	71,5	71,25 – 71,75	2	
ИМТ (кг/м ²)	нет	26,2	23,5 – 30,1	65	0,07
	есть	32,65	32,33 – 32,97	2	
	нет	80	65 – 130	65	0,25

Длительность операции (минуты)	есть	134,5	112,25 – 156,75	2	
Объём кровопотери (мл)	нет	30	20 – 50	65	0,65
	есть	25	12,5 – 37,5	2	

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

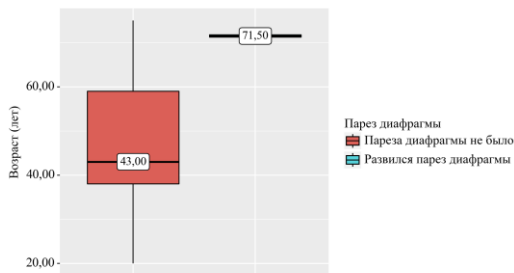


Рисунок 54 – Анализ возраста с учётом пареза диафрагмы

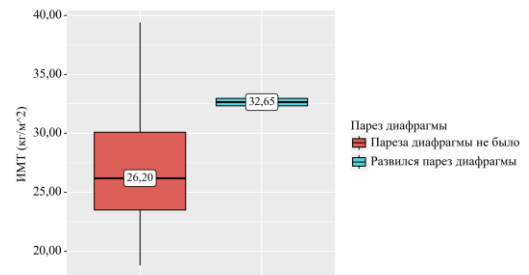


Рисунок 55 – Анализ ИМТ в зависимости от пареза диафрагмы

При оценке зависимости вероятности наличия пареза диафрагмы от возраста с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 56, Рисунок 57). Площадь под ROC-кривой составила $0,938 \pm 0,119$ с 95% ДИ: 0,705 – 1. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,04$). Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 71 лет. Наличие пареза диафрагмы прогнозировалось при значении возраста выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100% и 90,8%, соответственно. Положительная прогностическая ценность (PPV) составила 25%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) составила 100%.

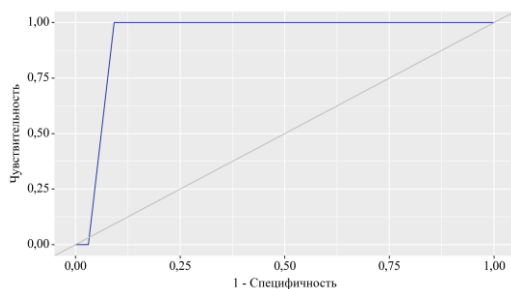


Рисунок 56 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности пареза диафрагмы от возраста

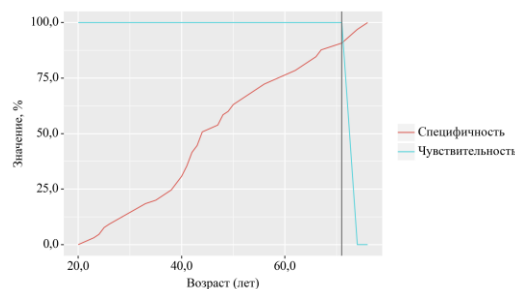


Рисунок 57 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений возраста

При оценке зависимости вероятности наличия пареза диафрагмы от ИМТ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 58, Рисунок 59). Площадь под ROC-кривой составила $0,877 \pm 0,160$ с 95% ДИ: $0,562 - 1$. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,07$), но имела тенденцию к формированию значимости. Пороговое значение ИМТ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 32 кг/м^2 . Наличие пареза диафрагмы прогнозировалось при значении ИМТ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100% и 86,2%, соответственно. Положительная прогностическая ценность (PPV) составила 18,2%, отрицательная прогностическая ценность (NPV) составила 100%.

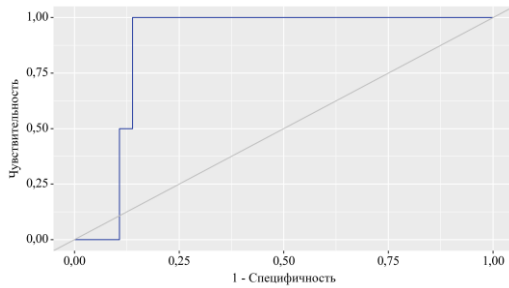


Рисунок 58 – ROC-кривая, определяющая взаимосвязь вероятности пареза диафрагмы от значения ИМТ

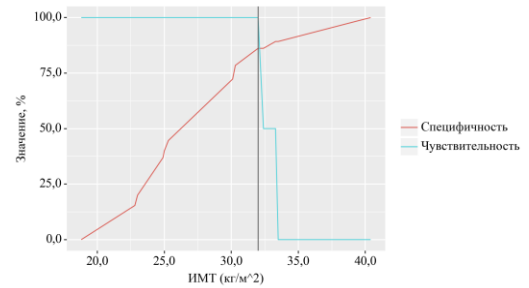


Рисунок 59 – Анализ чувствительности и специфичности полученной модели в зависимости от пороговых значений ИМТ

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). Данные представлены в Таблице 38.

При отборе предикторов для модели прогнозирования пареза диафрагмы статистически значимые связи установлены не были.

Таблица 38 – Анализ частоты развития пареза диафрагмы в зависимости от базовых категориальных характеристик

Показатели	Категории	Парез диафрагмы		p
		нет	есть	
Пол	Мужской	26 (40)	0 (0)	0,52
	Женский	39 (60)	2 (100)	
ГБ		21 (32,3)	2 (100)	0,11
НРС в анамнезе		7 (10,8)	2 (100)	0,02*
СД 2 типа		6 (9,2)	2 (100)	0,01*
ХОБЛ		5 (7,7)	1 (50)	0,17
Пневмония		23 (35,4)	2 (100)	0,14
Бронхиальная астма		5 (7,8)	1 (50)	0,17
Рак щитовидной железы		1 (1,5)	0 (0)	1
Размера опухоли (Т по TNM)	1a	55 (84,6)	2 (100)	0,83
	1b	8 (12,3)	0 (0)	
	2	2 (3,1)	0 (0)	
Стадия	1	63 (96,9)	2 (100)	1
	2	2 (3,1)	0 (0)	

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

Был выполнен анализ категориальных показателей операционного периода в зависимости от пареза диафрагмы). При сравнении области доступа, резекции перикарда, резекции легкого, симультанной операции, спаечного процесса, НРС в операционном периоде, неполного аэростаза,

внутриплеврального кровотечения в зависимости от пареза диафрагмы, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,63$, $p = 1$, $p = 1$, $p = 1$, $p = 1$, $p = 1$, $p = 1$ соответственно, используемые методы: χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера).

Результаты госпитального периода после торакоскопических операций демонстрируют значительное улучшение ключевых показателей. Средняя продолжительность госпитализации составила 4 [3–5] дня, а дренаж оставался в среднем на 2 [1–2] дня. Выраженность болевого синдрома по ВАШ снижалась от 4 баллов через 2 часа после операции до 1 балла после удаления дренажа. При сравнении групп, пациенты с субкисфоидальным доступом (группа III) имели наиболее короткий период госпитализации и минимально выраженную боль в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,01$).

Анализ показал, что ожирение увеличивало длительность пребывания в стационаре и время стояния дренажа ($p = 0,03$ и $p < 0,01$ соответственно). Гистологический тип тимомы и стадия опухоли также оказывали влияние на выраженность болевого синдрома.

Глава 4. РЕЗУЛЬТЫ ОТДАЛЁННОГО ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЙ

Описательная статистика количественных переменных, отражающих отдалённый период наблюдения приведена в Таблица 39.

Таблица 39 – Описательная статистика показателей отдалённого периода наблюдения

Показатели			M ± SD Me	95% ДИ Q₁ – Q₃	n	min	max
Время с момента операции до последнего МСКТ-контроля	M ± SD	(месяцы)	22,08 ± 14,07	16,28 – 27,89	25	1,12	48,13
		(годы)	1,84 ± 1,17	1,36 – 2,32	25	0,09	4,01
Длительность наблюдения	M ± SD	(месяцы)	27,22 ± 15,04	23,4 – 31,04	62	0,69	64,76
		(годы)	2,27 ± 1,25	1,95 – 2,59	62	0,06	5,4
Выраженность болевого синдрома в отдалённом периоде наблюдения, Me (балл по ВАШ)			0	0 – 0	63	0	3

Согласно данным, приведенным в Таблице 39, средняя продолжительность срока наблюдения составила 27,22 ± 15,04 месяца (2,27 ± 1,25 года).

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости у исследуемых (выполнение пликаций диафрагмы), кривая накопления риска представлена на графике (Рисунок 60). Анализ показал, что 75, 50 (медиана) и 25 процентиля срока дожития не были достигнуты. На 48 месяце наблюдения произошло 1

событие (пликация диафрагмы по поводу её релаксации), бессобытийная выживаемость составила 80% с 95% ДИ 20,4 – 96,9, а накопленный риск 20% с 95% ДИ 3,1 – 79,6 соответственно.

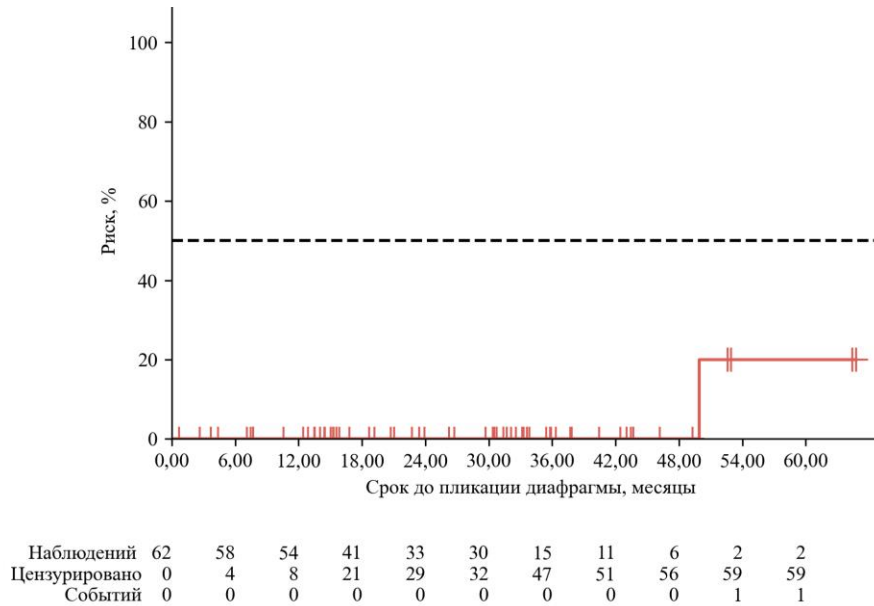


Рисунок 60 – Кривая накопления риска выполнения пликции диафрагмы

4.1 Показатели отдалённого периода наблюдения при делении по основным группам

Был выполнен анализ количественных показателей отдалённого периода в зависимости от группы (Таблица 40). Сопоставление времени с момента операции до последнего КТ-контроля, длительности наблюдения по группам выявило наличие статистически значимых различий ($p = 0,01$, $p = 0,01$ соответственно, критерий Краскела–Уоллиса). Значимо меньшая продолжительность периода наблюдения в группе III определяется более поздним включением данной группы в исследование – начиная с 2021, в то время как пациенты из групп I и II уже были прооперированы в 2019 г. (Рисунок 8). При сопоставлении степени выраженности болевого синдрома в

отдалённом периоде в зависимости от группы, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,15$, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 40 – Анализ количественных показателей отдалённого периода в зависимости от группы

Показатели		Группа	Значение			p
			Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Срок до последнего КТ-контроля	(месяцы)	I	19,71	18,88 – 20,54	2	0,01* p _{III-II} = 0,01
		II	27,65	19,72 – 35,27	17	
		III	3,14	2,26 – 9,86	6	
	(годы)	I	1,64	1,57 – 1,71	2	
		II	2,3	1,64 – 2,94	17	
		III	0,26	0,19 – 0,82	6	
Длительность наблюдения	(месяцы)	I	26	15 – 40	22	< 0,01* p _{III-I} = 0,01 p _{III-II} < 0,01
		II	33	26 – 38	24	
		III	13	7 – 24	16	
	(годы)	I	2,13	1,27 – 3,36	22	
		II	2,78	2,16 – 3,21	24	
		III	1,05	0,56 – 2,04	16	
Боль в отдалённом периоде (балл по ВАШ)	I	0	0 – 0	23	0,15	
	II	0	0 – 0	24		
	III	0	0 – 0	16		

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

В отдалённом периоде наблюдения у 1 (1,5%) пациента из группы II (трёхпортовый доступ) возникла необходимость в выполнении пликация диафрагмы. Был выполнен анализ необходимости выполнения вмешательства по поводу возникшего осложнения (пликация диафрагмы при её релаксации) в зависимости от группы. При анализе необходимости вмешательства по поводу возникшего осложнения в зависимости от группы, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,49$, используемый метод: χ^2 Пирсона). Связь группы и необходимости вмешательства по поводу возникшего осложнения была слабой (V Крамера = 0,15). При отборе предикторов для модели прогнозирования необходимости вмешательства по поводу возникшего осложнения статистически значимые связи установлены не были.

Был проведен анализ бессобытийной выживаемости (пликация диафрагмы) у исследуемых в зависимости от группы, кривые накопления риска выполнения пликации диафрагмы в зависимости от группы представлены на Рисунке 61. Анализ показал, что группах I и III не были достигнуты 75, 50 (медиана) и 25 процентиля срока дожития; эти же показатели срока дожития в группе II составили 49,93 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 49,93 – 49,93). При помощи теста отношения правдоподобия было выявлено, что различия по показателю бессобытийной выживаемости не являлись статистически значимыми ($p = 0,83$).

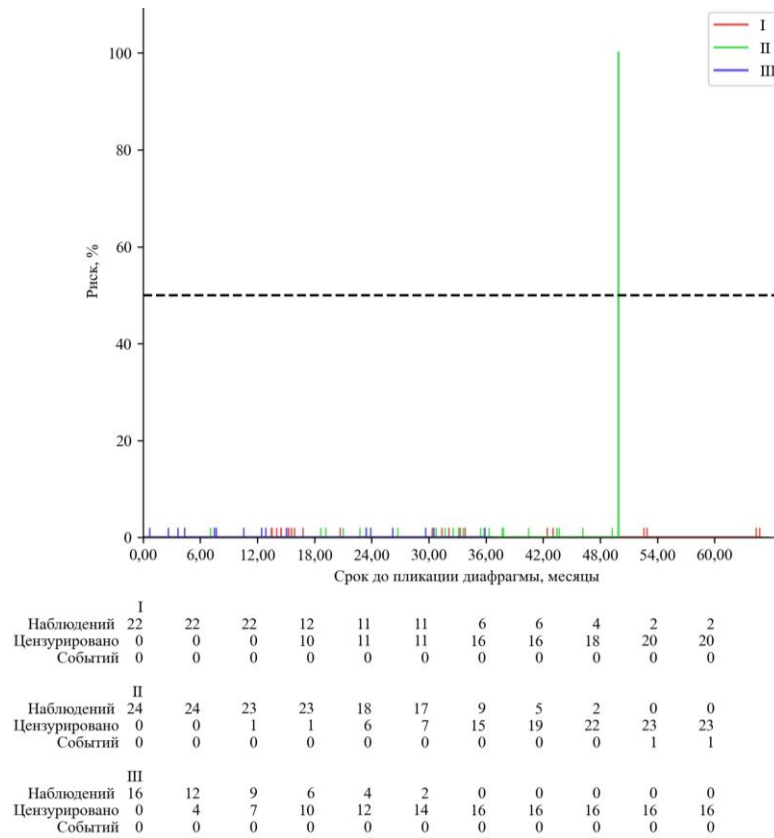


Рисунок 61 – Кривая риска выполнения пликациии диафрагмы в зависимости от группы

4.2 Показатели отдалённого периода наблюдения при субгрупповом анализе

Описательная статистика количественных переменных отдаленного периода наблюдения в зависимости от степени инвазии опухоли (Т по TNM) приведена в Таблице 41. В соответствии с данными Таблицы 41 при сравнении выраженности боли в отдалённом периоде в зависимости от величины опухоли были установлены статистически значимые различия ($p = 0,036$), при этом наибольшее значение соответствовало подгруппе $T_2N_0M_0$ по сравнению с подгруппой $T_{1a}N_0M_0$ ($p_{2-1a} = 0,03$) и подгруппой $T_{1b}N_0M_0$ ($p_{2-1b} = 0,031$) (критерий Краскела–Уоллиса). Однако стоит отметить, что максимальный

балл по шкале ВАШ в отдалённом периоде соответствовал слабо выраженному болевому синдрому.

Таблица 41 – Описательная статистика количественных переменных отдалённого периода наблюдения в зависимости степени инвазии опухоли (Т по TNM)

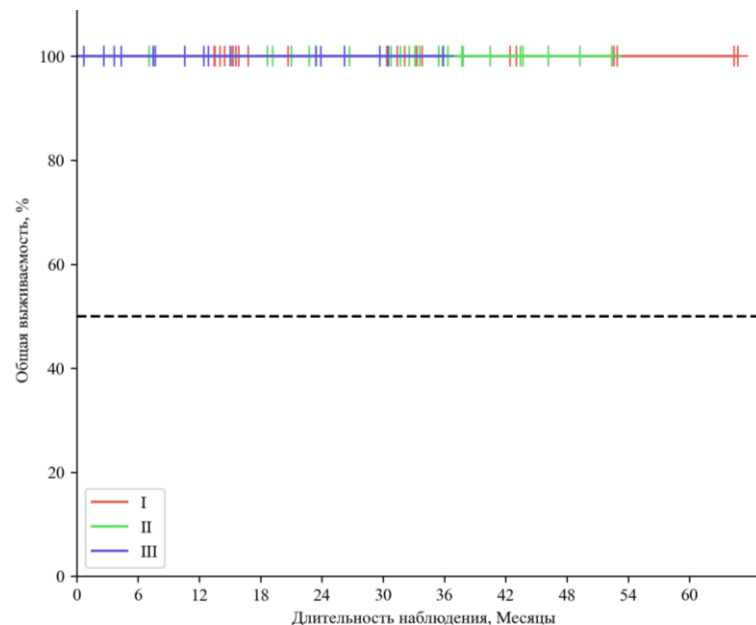
Показатели	Т по TNM			p
	1a	1b	2	
Боль в отдалённом периоде наблюдения (балл по ВАШ), Me [IQR]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	1 [1 – 1]	0,036* p _{2-1a} = 0,03 p _{2-1b} = 0,031

Примечание: * – критерий Краскела–Уоллиса

Анализ категориальных переменных отдалённого периода наблюдения в зависимости от степени инвазии (Т по TNM) приведён: при оценке нарушения чувствительности, необходимости вмешательства по поводу возникшего осложнения в зависимости от степени инвазии опухоли (Т по TNM), не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,103$, $p = 0,915$ соответственно) (используемые методы: χ^2 Пирсона). Анализ количественных и категориальных переменных отдалённого периода в зависимости от гистологической классификации тимом: при сопоставлении выраженности болевого синдрома, встречаемости нарушения чувствительности, необходимости вмешательства по поводу возникшего осложнения в зависимости от гистологической классификации тимом, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,289$, $p = 0,332$, $p = 0,519$ соответственно, используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса и χ^2 Пирсона).

4.3 Анализ выживаемости

За весь период наблюдения 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). Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от группы (Рисунок 64).



		Длительность наблюдения, Месяцы										
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
I												
Наблюдений	22	22	22	12	11	11	6	6	4	2	2	
Цензурировано	0	0	0	10	11	11	16	16	18	20	20	
Событий	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
II												
Наблюдений	24	24	23	23	18	17	9	5	2	0	0	
Цензурировано	0	0	1	1	6	7	15	19	22	24	24	
Событий	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
III												
Наблюдений	16	12	9	6	4	2	0	0	0	0	0	
Цензурировано	0	4	7	10	12	14	16	16	16	16	16	
Событий	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Рисунок 64 – Общая выживаемость по группам

Результаты анализа отдалённого периода наблюдения и показателей выживаемости продемонстрировали стабильное клиническое состояние

большинства пациентов. Средняя длительность наблюдения составила $27,22 \pm 15,04$ месяца (2,27 года). Выраженность болевого синдрома в отдалённом периоде была минимальной, с медианой 0 баллов по ВАШ в каждой из групп. Статистически значимых различий в выраженности болевого синдрома между группами не выявлено ($p = 0,15$).

Все пациенты пережили наблюдательный период, смертей и рецидивов опухоли не зафиксировано. Бессобытийная выживаемость, включая отсутствие необходимости вмешательства по поводу осложнений, составила 100% в течение первых 48 месяцев. Отмечен только один случай пликация диафрагмы из-за её релаксации, который не повлиял на общую статистику выживаемости.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты и проведенный анализ, описанные в предыдущих двух главах, обеспечивают возможность оценить основные варианты торакоскопических доступов при хирургическом лечении неинвазивных ЭОТ. Как было продемонстрировано ранее, все три вида доступа обеспечивают свою клиническую безопасность и эффективность у данной категории пациентов. В данной главе мы обсудим часть из полученных результатов, имеющих наибольшее прикладное клиническое значение. А также позволяющих оптимизировать выбор доступа для торакоскопической тимэктомии.

В первую очередь наибольший интерес представляют непосредственные результаты проведенных вмешательств. Следует отметить, что помимо классической техники выполнения SVATS, всё чаще встречаются публикации, описывающие проведение данного доступа в его модификации. А именно, с использованием систем одинарных и двойных стернальных ретракторов, что позволяет облегчить хирургу манипуляции в области переднего средостения и снизить вероятность возникновения интраоперационных осложнений за счёт относительного увеличения объёма средостения во время ретракции грудины [81; 153; 198; 200]. В ходе подготовки данной работы нами также было использовано и запатентовано аналогичное устройство [9].

На начальном этапе внедрения единого субксифоидального доступа в клиническую практику в научной литературе встречаются лишь публикации с описанием одиночных или серийных клинических случаев, что побудило хирургов задаться вопросом о сравнительной эффективности, онкологической безопасности и более широком применении в сопоставлении с другими, более привычными торакоскопическими доступами и активно развивающейся робот-ассистированной хирургией [82; 86; 125; 132; 155; 160; 161; 177; 183]. Также единый субксифоидальный доступ позволяет выполнить тимэктомию с

использованием ларингеальной маски без выполнения интубации трахеи или отдельной интубации главных бронхов [77; 82; 110; 112].

В ходе последующего освоения методики, как это обычно и происходит с любой хирургической техникой, определяются более широкие границы возможностей исследуемого метода. Так появляются публикации о возможности выполнения расширенной, комбинированной медиастинальной резекции в сочетании с лёгочной или перикардальной резекцией [34; 38; 84; 162].

Важно обратить внимание на то, что большинство исследований и публикаций по теме оценки результатов торакоскопических доступов в хирургическом лечении опухолей тимуса как правило включают в себя две группы сравнения, что определяет некоторую сложность в сопоставлении собственных результатов исследования с опытом других работ.

В ходе собственного исследования было выявлено, что по показателям интраоперационного периода (время выполнения вмешательства, объём интраоперационной кровопотери, размер удалённого новообразования, частота выполнения резекции перикарда и лёгкого) группы U-VATS, VATS и SVATS не имеют статистически значимых различий. К аналогичным выводам пришли и авторы ряда других исследований.

Одно из первых исследований (одноцентровое, ретроспективное), сравнивших опыт тимэктомии из единого субксифоидального доступа с трёхпортовым торакоскопическим у пациентов без инвазии опухоли в соседние органы, принадлежит авторству японского коллектива во главе с Т. Суды (T. Suda). В работу был включен анализ результатов лечения 81 пациента (SVATS – 46, VATS – 35). Важно отметить, что все SVATS тимэктомии выполнялись одним вышеупомянутым хирургом, в группе VATS также с его участием, при этом использование единого субксифоидального доступа в клинике было внедрено с 2011 года. В данной работе не было выявлено статистически значимых различий между группами по длительности выполнения операций: 139 [108 – 174] vs. 150 [128 – 202] мин.

соответственно, $p = 0,0853$, что прослеживалось и в нашем наблюдении со схожими временными показателями 87,5 [70 – 153,25] и 120 [85 – 141,25] минут соответственно. Но по количеству кровопотери и длительности пребывания в стационаре субкисифоидальный доступ продемонстрировал преимущество в виде статистически значимо меньших величин показателей: 2 [2 – 3] vs. 20 [3 – 50] грамм соответственно, $p < 0,0001$ – для кровопотери; 4 [3 – 5] vs. 5 [4 – 7] дней соответственно, $p = 0,0008$. Оценка выраженности болевого синдрома производилась по количеству дней анальгезии, где субкисифоидальный доступ также показал своё преимущество. Парез диафрагмального нерва развился у 1 пациента в группе SVATS и у 2 пациентов в группе VATS, эпизод фибрилляции предсердий был зарегистрирован только в 11 случае в группе SVATS, по данным показателям значимость различий достигнута не была [157]. В собственной работе мы наблюдали развитие пареза диафрагмы в 1 случае (3,6%) в группе VATS и также в 1 случае (6,2%) в группе SVATS, различия были статистически незначимы $p = 0,51$. Единственное нарушение ритма сердца в операционном периоде было зарегистрировано в 1 случае в группе U-VATS.

Так, одноцентровое ретроспективное исследование, сравнивавшее результаты выполнения торакоскопической тимэктомии (SVATS и VATS) у пациентов с I и II стадией заболевания без клинических признаков миастении, выполненное Ж. Лиу и Р. Янг (Zh. Liu, R. Yang) продемонстрировало аналогичные результаты. Общее количество пациентов в исследовании составило 376 человек, в анализ после выполнения псевдорандомизации в отношении 1:1 вошли 152 человека (76 – SVATS и 76 – VATS). Значения данных показателей были следующими: длительность операции (88 vs. 81 мин., $p = 0,63$) – можно отметить, что в нашей работе отмечалась аналогичная продолжительность (87,5 [70 – 153,25] и 120 [85 – 141,25] минут соответственно); интраоперационная кровопотеря (55 vs. 46 мл, $p = 0,47$) – наши показатели также значимо не отличались (50 и 30 мл

соответственно); длительность дренирования плевральной полости (2,2 vs. 2,5 дней, $p = 0,72$) – в собственном исследовании при попарном сравнении данных доступов, выявлены значимые различия (1 [1 – 1] vs. 2 [2 – 3] дня соответственно; $p < 0,01$; $p_{VATS-U-VATS} < 0,01$; $p_{SVATS-VATS} < 0,01$); длительность пребывания в стационаре (3,2 vs. 3,4 дня, $p = 0,78$), в то время как мы достигли значимости различий (3 [3 – 4] и 5 [4 – 6] дня соответственно $p < 0,01$; $p_{VATS-U-VATS} = 0,05$; $p_{SVATS-U-VATS} = 0,05$; $p_{SVATS-VATS} < 0,01$). Также авторам удалось продемонстрировать значимые различия по показателю выраженности болевого синдрома (балл по ВАШ): 1) на 1 послеоперационные сутки – $1,5 \pm 0,4$ vs. $3,3 \pm 1,2$, $p < 0,01$ (в нашем исследовании 2 [2 – 3] и 4 [3 – 4] – статистически значимо отличались при попарном сравнении $p_{SVATS-VATS} < 0,01$); 2) на 3 послеоперационные сутки – $1,2 \pm 0,3$ vs. $2,9 \pm 0,7$, $p < 0,01$ (в нашем исследовании 2 [1 – 3] и 3 [2 – 3] – $p < 0,01$; $p_{VATS-U-VATS} < 0,01$; $p_{SVATS-U-VATS} < 0,01$ различия были значимы). В данной работе, с целью улучшения доступа SVATS, наши зарубежные коллеги использовали стерильный ретрактор [111].

Интересные непосредственные результаты также приводит Н. Сонг (N. Song) с соавторами в своей работе, отражающей опыт применения SVATS и U-VATS. В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 144 пациента с ЭОТ (I–II стадии), в анализ после проведения псевдорандомизации вошли 122 человека. Группа SVATS по сравнению с U-VATS характеризовалась значимо большим размером удалённой опухоли – $11,7 \pm 3,8$ vs. $7,1 \pm 2,7$ см соответственно, $p < 0,001$, однако в собственном исследовании такой закономерности выявлено не было: $3,55 [3,375 - 4,35]$ и $4,3 [3,5 - 5]$ см соответственно, $p = 0,14$. Следует отметить, что в данной работе SVATS выполнялся в модификации с использованием двойной системы стерильной ретракции, что по заключению авторов позволило выполнить более радикальное удаление тимуса. В отношении выраженности болевого синдрома по ВАШ на первые послеоперационные сутки авторы также выявили статистически значимые

различия между группами: $1,6 \pm 0,6$ vs. $2 \pm 0,7$, $p = 0,011$. В данной работе также была отмечена меньшая выраженность болевого синдрома в группе SVATS – 2 [2 – 3] и 3 [2,5 – 4], однако статистическая значимость различия была достигнута лишь при попарном сравнении с VATS, как было упомянуто ранее. Несколько противоречиво были продемонстрированы сравнения по длительности операции, сроку нахождения дренажа и сроку пребывания в стационаре. Так группа SVATS имела значимо большие показатели по сравнению с U-VATS: $168,4 \pm 59,3$ vs. $92,5 \pm 46$ мин., $p < 0,001$ по длительности операции (в нашем исследовании $87,5 [70 – 153,25]$ и $70 [58 – 77,5]$ минут соответственно отмечено аналогичное различие, но без существенной статистической значимости); $69,3 \pm 61$ vs. $45,6 \pm 42,5$ мл, $p = 0,045$ по объёму кровопотери (в нашем исследовании $50 [22,5 – 50]$ и $30 [30 – 50]$ минут соответственно отмечено аналогичное различие, но без существенной статистической значимости); $3,6 \pm 1,2$ vs. $2,9 \pm 0,9$ дней, $p = 0,001$ по длительности нахождения дренажа (1 [1 – 1] и 1 [1 – 2] дней соответственно в собственной работе – статистически значимые различия при попарном сравнении не выявлены); $3,7 \pm 1,3$ vs. $2,9 \pm 0,9$ дней, $p = 0,004$ по сроку госпитализации (3 [3 – 4] и 4 [4 – 4] соответственно, различия были существенны $p < 0,01$, $p_{\text{VATS-U-VATS}} = 0,05$, $p_{\text{SVATS-U-VATS}} = 0,05$, $p_{\text{SVATS-VATS}} < 0,01$). Однако, по показателям встречаемости осложнений группы не имели различий, как и по показателю 3-х летней безрецидивной выживаемости (96% vs. 92%, $p = 0,473$). Таким образом, авторы приходят к заключению, что, не смотря на несколько больший объём кровопотери и длительность операции, при сопоставимом количестве осложнений и безрецидивной выживаемости, SVATS обеспечивает преимущество в контроле болевого синдрома после операции и даёт преимущество в случае, если в ходе вмешательства незапланированно определяется необходимость в большем объёме резекции ткани тимуса.

В другом одноцентровом ретроспективном исследовании под авторством Л. Жэнг (L. Zhang) с соавторами также были изучены результаты

торакоскопических тимэктомий у пациентов с ранними стадиями опухолевого роста, в которое включено 98 пациентов, в анализ после псевдорандомизации вошло 56 человек (по 28 в группе). Выполнено сравнение двух доступов – SVATS (двухпортовый) и VATS (трёхпортовый межрёберный). В ходе анализа вторыми не было получено статистически значимых различий по таким параметрам как: размер удалённого новообразования ($3,2 \pm 1,6$ vs. $3,4 \pm 1,6$ см соответственно, $p = 0,64$), объём интраоперационной кровопотери ($40 [30;70]$ vs. $50 [30;70]$ мл соответственно, $p = 0,12$), длительность нахождения дренажа ($1,8 \pm 1,6$ vs. $2,4 \pm 1,4$ дней соответственно, $p = 0,64$). Но по длительности пребывания в стационаре ($3,6 \pm 1,2$ vs. $4,6 \pm 1,6$ дней, $p = 0,01$), выраженности болевого синдрома по ВАШ на 1 сутки ($3 [2 - 4]$ vs. $4 [3 - 5]$, $p = 0,03$) и 2 сутки ($3 [2 - 3]$ vs. $4 [3 - 5]$, $p = 0,01$) после операции авторы, как и мы, выявили значимые различия в пользу SVATS. Также можно отметить интересное наблюдение, сделанное в ходе анализа – группы статистически значимо отличались по таким параметрам как уровень лейкоцитов ($8,6 [8,2 - 10,8]$ vs. $9 [8,1 - 11,2] \cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,02$) и С-РБ ($8 \pm 6,3$ vs. $12 \pm 7,4$ мг/дл, $p = 0,03$) на первые послеоперационные сутки с меньшими значениями в группе SVATS. Таким образом, авторы смогли сделать вывод, что субкисфоидаальный доступ в послеоперационном периоде характеризуется меньшей выраженностью воспалительного ответа [195].

В собственном анализе с использованием метода множественной логистической регрессии также были определены корреляции между количественными параметрами с теснотой связи от умеренной до заметной. Таким образом, основываясь на полученных данных можно выделить статистически значимые предиктивные модели, которые позволяют рассчитать:

- 1) длительность пребывания в стационаре (Уравнение 3), при этом наибольший вклад в значение переменной вносит длительность дренирования плевральной полости;

2) длительность дренирования плевральной полости (Уравнение 4), при этом наибольший вклад в значение переменной вносит количество портов и возраст пациента;

3) выраженность болевого синдрома (Уравнение 5, Уравнение 6, Уравнение 7, Уравнение 8) через 2 часа, на первые и вторые сутки после операции и после удаления дренажа. При этом наибольший вклад в значение переменных вносит количество портов.

В большинстве указанных работ встречается упоминание о том, что одним из ограничений более широкого применения субкисфоидального доступа является наличие у пациента избыточной массы тела. Учитывая, что за последние десятилетия, согласно данным ВОЗ, увеличивается общее количество людей с той или иной степенью ожирения, данное ограничение становится более значимым. Однако, дефиниции ожирения разнятся в зависимости от региона, так в азиатской популяции пороговым значением для определения наличия избыточной массы тела является точка в 23 кг/м^2 , в то время как в европеоидной популяции – 25 кг/м^2 . Ожирение I степени определяется как ИМТ 25 кг/м^2 и 30 кг/м^2 соответственно [75; 181]. Данный момент важно учитывать и критически воспринимать базовые антропометрические характеристики, представленные в научных публикациях, так как большое количество вышеупомянутых работ по теме тимэктомий из единого субкисфоидального доступа исходит из клинических центров азиатского региона. В одной из последних работ, оценивающих влияние наличия ожирения на исходы SVATS-тимэктомий, выполненных по различным показаниям (тимомы, кисты тимуса, гиперплазия тимуса и др.) и включившим 142 пациента (группа с ожирением – 32 человека (21,1%), группа без ожирения – 110 человек (78,9%)). Средняя величина ИМТ в группе пациентов с ожирением составила $29,2 \pm 2,4 \text{ кг/м}^2$, а в группе без ожирения $23,4 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$. По основным показателям операционного и госпитального периодов (объём интраоперационного кровотечения, количество отделяемого по дренажу, длительность нахождения дренажа, длительность госпитализации

и выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде) не было выявлено статистически значимых различий. Единственные значимые различия между группами являлись длительность выполнения операции и, что закономерно, длительность проведения искусственной вентиляции лёгких (в группе с ожирением значения были выше): $95,32 \pm 17,53$ мин. vs. $86,62 \pm 16,76$ мин. $p = 0,002$ – для времени операции; $39,64 \pm 11,63$ vs. $32,12 \pm 8,76$, $p = 0,002$ – для времени ИВЛ [184].

При анализе общей когорты (все группы) в собственном исследовании в зависимости от наличия ожирения были получены аналогичные различия, пациенты с $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ характеризовались значимо большей длительностью операции ($125 [88,75 - 157,25]$ vs. $75 [65 - 95]$ мин, $p < 0,01$) и объёмом кровопотери ($50 [30 - 50]$ vs. $30 [0 - 50]$ мин, $p = 0,03$). Но также необходимо отметить, что значимость различий по длительности операции сохранялась и при разбивке пациентов по степеням наличия избыточного веса. В то же время различия по объёму кровопотери в зависимости от степени ожирения не имели статистической значимости. При внутригрупповом анализе пациентов в группе единого субксифоидального доступа по длительности операции и объёму интраоперационной кровопотери в зависимости от наличия ожирения, нам не удалось выявить значимых различий, хоть медиана времени операции у пациентов с ожирением была практически в 2 раза больше показателя у пациентов без ожирения – $179 [122 - 179,5]$ vs. $85 [70 - 145]$, $p = 0,42$. Это можно объяснить малым количеством пациентов с ожирением, вошедших в группу единого субксифоидального доступа ($n=3$). Также при анализе показателей госпитального периода (срок госпитализации, длительности нахождения дренажа, выраженность болевого синдрома) в исследуемых группах по отдельности в большинстве случаев не было выявлено значимых различий в зависимости от наличия ожирения. Только в группе трёхпортового доступа было выявлено, что пациенты с ожирением имеют значимо более выраженный болевой синдром на момент удаления дренажа $2 [1 - 2]$ vs. $1 [1 - 0]$, $p = 0,05$, а

также отмечается явная тенденция к формированию значимого различия по выраженности болевого синдрома на вторые послеоперационные сутки $3,08 \pm 0,9$ vs. $2,19 \pm 1,33$, $p = 0,05$. Таким образом, можно резюмировать, что выполнение торакоскопических тимэктомий достаточно безопасно и эффективно у пациентов с ожирением, хоть и характеризуется несколько большими показателями длительности вмешательства и объёма кровопотери. Данный факт ни в коем случае не может являться категоричным аргументом для отказа от выполнения SVATS, как доступа, одинаково эффективного и обеспечивающего уменьшение болевого синдрома и сроков госпитализации при лечении неинвазивных тимом. При этом увеличение эргономичности и удобства работы хирурга при лечении пациентов с ожирением может быть достигнуто с использованием стерильных ретракторов.

Определённые технические сложности, возникающие во время единого субсифоидального доступа, требующие опыта хирурга и сообщения о возможности выполнения достаточно обширных, в том числе и комбинированных резекций органов переднего средостения, делают вопрос анализа кривой обучения актуальным. Так анализ данного параметра встречается лишь в некоторых публикациях из центров с достаточно большим объёмом выполнения SVATS тимэктомий.

Так, в работе коллектива авторов из Японии под руководством Т. Суда (T. Suda) обсуждается вопрос оценки кумулятивного суммарного времени проведения вмешательства на 147 пациентах, выполненных 10 хирургами за 8 лет (2011 – 2019 гг.). При этом один хирург экспертного уровня выполнил 93 вмешательства (63,3%), второй – 21 (14,3%), третий – 9 (6,1%), четвёртый – 5 (3,4%), оставшиеся 19 (12,9%) операций были выполнены ещё 6 хирургами (не более 4 на каждого). Снижения кумулятивного времени выполнения операции при совместном анализе всех хирургов отмечено после 38 операций. При индивидуальном анализе кривой обучения у самого опытного хирурга в группе данный показатель начал снижаться после 31 операции, в то время как кривая обучения у остальных хирургов не

продемонстрировала аналогичного тренда. Таким образом, авторы приходят к выводу, что минимальное количество вмешательств, необходимое для накопления достаточного опыта при выполнении тимэктомии из единого субксифоидального доступа колеблется между 31 и 38 случаями [163].

Несколько более скромный опыт был представлен коллегами из южнокорейской клиники под руководством Д. Канга (D. Kang), проведён анализ 6-летнего опыта (2014 – 2020 гг.) тимэктомий единым субксифоидальным доступом у 49 пациентов. По данным этой публикации авторы отмечают снижение кривой кумулятивного времени операции после 24 операции.

Учитывая, что в нашей клинике данный доступ начал внедряться и использоваться относительно недавно (с 2021 г.) и количество вмешательств через единый SVATS составило всего 16 случаев, то клиника находится в процессе накопления хирургического опыта. Однако, полученные результаты коррелируют с международным опытом.

Немаловажной темой для обсуждения является анализ полученных осложнений после хирургического лечения. Исследуемые группы в нашей работе по частоте осложнений не имели существенных различий. Интраоперационно и на госпитальном этапе случаев летального исхода зарегистрировано не было. Лишь в одном случае (1,5%) на этапе послеоперационного наблюдения было выявлено внутриплевральное кровотечение у пациента в группе трёхпортового доступа (3,6%), потребовавшее повторной торакоскопии с целью поиска и остановки его источника. В группах однопортового и единого субксифоидального доступов кровотечения в послеоперационном периоде не наблюдались (Таблица 50, Таблица 51).

Также при торакоскопическом доступе достаточно часто отмечается развитие нарушения местной чувствительности 18,8% ($n = 12$). При анализе данного параметра в группах пациентов не было выявлено существенных различий ($p = 0,64$), однако группа трёхпортового доступа характеризовалась

несколько большим количеством случаев парестезий по сравнению с однопортовыми и единым субкисфоидальным доступами: 24% (n = 6) против 17,4% (n = 4) и 12,5% (n = 2).

Среди осложнений после выполнения торакоскопической тимэктомии одним из значимых также является парез диафрагмы, в некоторых случаях требующий выполнения последующей пликационной купола диафрагмы. В нашем исследовании частота развития пареза диафрагмы в целом составила 3% (n = 2). Данные случаи возникли в группах трёхпортового 3,6% (n = 1) и единого субкисфоидального доступа (n = 1). Лишь в одном случае (пациентка из группы трёхпортового доступа) через 50 месяцев (4 года и 2 месяца) потребовалось выполнение торакоскопической пластики купола диафрагмы. Ввиду особенностей выполнения доступа, как упоминалось ранее, преимуществом субкисфоидального является лучший контроль положения диафрагмального нерва, что позволяет избежать его значимого повреждения. В то время как при трёхпортовом доступе такая вероятность бывает несколько выше.

Показателями, наиболее значимыми в лечении онкологической патологии являются частота рецидива опухоли и выживаемость пациентов на отдалённом этапе наблюдения. По своему прогнозу неинвазивные тимомы являются благоприятными и, согласно накопленным научным данным, имеют достаточно низкую частоту рецидивирования и высокий уровень 5-летней выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование проведено с целью определения эффективности и безопасности выполнения тимэктомии у пациентов с неинвазивными эпителиальными опухолями тимуса с использованием единого субксийоидального доступа в сравнении с более устоявшимися методиками торакоскопического доступа. В задачи исследования входило: 1) проведение сравнительного анализа непосредственных результатов хирургического лечения в зависимости от использованного минимально инвазивного доступа; 2) проведение сравнительного анализа отдаленных результатов хирургического лечения эпителиальных опухолей тимуса I и II стадий в зависимости от использованного минимально инвазивного доступа; 3) обоснование выбора единого субксийоидального доступа и его усовершенствование в качестве оптимального минимально инвазивного хирургического доступа у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий; 4) оценка результатов минимально инвазивных операций с применением единого субксийоидального доступа у пациентов с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий и избыточной массой тела.

В основы работы был положен опыт применения торакоскопических доступов в лечении ЭОТ, приобретённый в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» в период с 2019 по 2024 г. включительно. Были проанализированы данные 67 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с эпителиальными опухолями тимуса I и II стадий, прооперированные торакоскопическим методом через однопортовый (U-VATS), трёхпортовый (VATS) и единый субксийоидальный доступы (U-SVATS). Пациенты, включенные в исследование, при распределении по группам являлись сопоставимыми по изначальным антропометрическим и клиническим показателям.

Накопленный клинический опыт, полученный в процессе оперативного лечения пациентов с малоинвазивными тимомами, свидетельствует о том, что все три доступа имеют сопоставимые результаты по показателям безрецидивной и общей выживаемости пациентов.

Анализ госпитальных результатов выявил, что U-SVATS доступ имеет значимо меньшие показатели срока пребывания в стационаре по сравнению с остальными группами (U-VATS и VATS), выраженность болевого синдрома в месте доступа через 2 часа и на первые сутки после операции. Данные преимущества, несомненно, определяют более быстрый период реабилитации у пациентов и приводят к снижению трудо-экономических затрат на пребывание пациента в лечебном учреждении.

В ходе анализа показателей операционного периода были выявлены важные взаимосвязи между значениями параметров в общей когорте. А именно: количество портов при выполнении торакоскопии является наиболее значимым параметром, определяющим как срок пребывания в стационаре, так и степень проявления болевого синдрома у пациентов на различных этапах его оценки.

Что касается анализа общей когорты пациентов в зависимости от наличия осложнения, то было выявлено, что пациенты с развившимся парезом диафрагмы имели существенно большую массу тела ($p = 0,07$) и возраст ($p = 0,04$), по сравнению с остальными.

Взаимосвязь наличия ожирения и удобство выполнения субксифоидального доступа систематически обсуждается в научных публикациях в контексте ограничивающего влияния высокого ИМТ на возможность его выполнения. Нами также было проанализировано влияние данного фактора и его взаимосвязь с другими параметрами. Установлено, что в общей когорте, вне зависимости от доступа, пациенты с ожирением II степени имели существенно больший срок нахождения дренажа. Но стоит отметить, что все эти пациенты относились к группе трёхпортового доступа. Помимо этого, можно обратить внимание на то, что статистически значимого

различия по времени проведения операции при наличии у пациентов ожирения, между группами выявлено не было, в то время как при его отсутствии группа трёхпортового доступа характеризовалась наибольшей продолжительностью. Это свидетельствует о том, что факт наличия ожирения удлиняет время операции при любом доступе. Вдобавок, в группе трёхпортового доступа, пациенты с ожирением имели значимо более выраженный болевой синдром после удаления дренажа. Что, вероятно, обусловлено большей хирургической травмой и большей вероятностью повреждения межрёберных нервов при большем числе портов. При этом группа единого субкисфоидального доступа имела сопоставимые показатели с группой однопортового доступа вне зависимости от наличия ожирения.

Таким образом можно заключить, что выполнение тимэктомии при опухолях тимуса I и II стадии через единый субкисфоидальный доступ можно считать предпочтительным ввиду меньшего срока пребывания в стационаре, меньшей выраженности болевого синдрома и меньшей длительности нахождения дренажа. А наличие ожирения не является абсолютным ограничением к его выполнению, и относительный объём переднего средостения может быть увеличен с использованием стернального ретрактора. Однако в каждом отдельном случае хирург должен учитывать индивидуальное сочетание факторов у каждого пациента (объём и локализация опухоли, степень инвазии в соседние органы и ткани, наличие высокой степени ожирения). При неблагоприятном сочетании данных факторов хирург должен придерживаться рационального подхода и быть готовым к конверсии доступа как с использованием дополнительных портов, так и к стернотомии.

ВЫВОДЫ

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

2. Результаты тимэктомий из единого субкисфоидального 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 субкисфоидальный доступ, позволяющий четко идентифицировать нервные и сосудистые структуры в средостении, не требующий обязательного использования отдельной интубации легких. Увеличение ретростерального пространства с одновременным улучшением визуализации в ране возможно за счет дополнительного использования стерального ретрактора.

4. Использование единого субкисфоидального доступа у пациентов с избыточной массой тела ($\text{ИМТ} \geq 30$) 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 субкисфоидаальный доступ.

3. При выполнении тимэктомии из единого субкисфоидаального 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 субкисфоидаального доступа завершается дренированием плевральной полости, дренаж вводится через порт ретростернально к куполу левой плевральной полости, что обеспечивает отсутствие остаточного пневмоторакса.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров О.А. Сравнительная характеристика методов биопсии опухолей средостения // Поволжский онкологический вестник. 2018. № 5 (9). С. 38–43. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42452635_74736611.pdf.
2. Александров О.А. Трансторакальная толстоигольная биопсия опухолей средостения под контролем ультразвуковой навигации. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019. № 2 (8). С. 88–93. DOI: 10.17116/onkolog2019802188. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2019/2/downloads/ru/12305218X2019021088>.
3. Ветшев П.С. Роль компьютерной томографии и сцинтиграфии в диагностике состояния вилочковой железы у больных генерализованной миастенией // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2009. № 1 (4). С. 14–19.
4. Григорчук А.Ю. Симультанная торакоскопическая лобэктомия и тимэктомия // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. № 1 (11). С. 143–147. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-143-147. https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/654.html.
5. Дзидзава И.И. Случай тимэктомии из комбинированного доступа // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2019. № 5 (178). С. 103–106. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-103-106. <https://www.vestnik-grekova.ru/jour/article/view/1255>.
6. Дзидзава И.И. Видеоторакоскопические вмешательства при новообразованиях тимуса // Военно-медицинский журнал. 2020. № 5. С. 52–53. <https://voenmed.ric.mil.ru/upload/site229/GJ8RW50fw3.pdf>.
7. Дзидзава И.И. [и др.]. Эндовидеохирургическое удаление эктопированной тимомы // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2022. № 1 (69). С. 23–27.

8. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Кара-Монгуш О.А. Видеоторакоскопические вмешательства при опухолях средостения // Эндоскопическая хирургия. 2019. № 1 (25). С. 31–34. DOI: 10.17116/endoskop20192501131.

9. Епифанцев Е.А. [и др.]. Патент на полезную модель «Стернальный ретрактор для субкисфоидального доступа» // Journal of Visualized Surgery. 2024. Т. 3.

10. Клименко В.Н. [и др.]. Первый опыт робот-ассистированных операций при опухолевых заболеваниях грудной клетки и средостения // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011. № 3 (XVIII). С. 59–62.

11. Кудрявцев А.С. [и др.]. Робот-ассистированные вмешательства в торакальной хирургии (первый опыт) // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. № 6 (35). С. 56–59.

12. Курганов И.А. [и др.]. Сравнительный анализ результатов тимэктомии посредством видеоторакоскопического и трансстернального доступов // Эндоскопическая хирургия. 2018. № 2 (24). С. 21–29. DOI: 10.17116/endoskop201824221.

13. Левченко Е.В. [и др.]. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения неинвазивных опухолей вилочковой железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. № 3 (25). С. 433–442. DOI: 10.17816/brmma521317.

14. Никишов В.Н. [и др.]. Использование торакоскопического доступа при операциях на вилочковой железе // Медицинский альманах. 2010. № 12 (3). С. 63–66.

15. Пикин О.В. [и др.]. Малоинвазивные технологии в хирургии вилочковой железы (обзор литературы) // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2021. Т. 180. № 4. С. 99–105. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-4-99-105.

16. Пикин О.В. [и др.]. Ретимэктомия субкисфоидальным доступом у больной с тимомой, ассоциированной с генерализованной формой миастении

// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022. № 1 (11). С. 50.
DOI: 10.17116/onkolog20221101150.

<http://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2022/1/12305218X2022011050>.

17. Пикин О.В., Александров О. А. Диагностические и лечебно-тактические ошибки у больных с опухолями средостения // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020. № 1 (9). С. 72–78.
DOI: 10.17116/onkolog2020901172.

18. Пищик В.Г. [и др.]. Синдром Гуда - редкий паранеопластический синдром при тимоммах: 5-летнее наблюдение // Вопросы онкологии. 2008. № 3 (54). С. 365–367.

19. Пищик В.Г., Яблонский П. К. Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2008. № 2 (11). С. 111–118.

20. Подобед А.В. [и др.]. Сравнительный анализ непосредственных результатов видеоторакоскопических и открытых тимэктомий при лечении тимом I—II стадии. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 7. С. 31–35.
DOI: 10.17116/hirurgia202107131.

https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2021/7/1002312072021071031?clear_cache=Y.

21. Подобед А.В. Отдаленные результаты видеоторакоскопических тимэктомий в лечении тимом I—II стадии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 8. С. 58–62.
DOI: 10.17116/hirurgia202108158 PMID: 34363446.

22. Подобед А.В., Бамбиза А.В., Савченко О.Г. Видеоторакоскопическая тимэктомия в диагностике и лечении опухолей вилочковой железы // Онкология и радиология Казахстана. 2019. № 4 (54). С. 38–30.
DOI: 10.4323/rjlm.2012.127. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41665060>.

23. Порханов В.А. [и др.]. Видеоассистированная торакоскопическая тимэктомия при миастении. Новый подход // Хирургия. Журнал им. Н.И.

Пирогова. 2018. № 3–2. С. 15–21. DOI: 10.17116/hirurgia20183215-21 PMID: 29652317.

24. Рябов А.Б. [и др.]. Клинический алгоритм диагностики и лечения опухолей средостения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 5. С. 43–51. DOI: 10.17116/hirurgia202205143 PMID: 35593627.

25. Сигал Е.И. [и др.]. Первый опыт торакоскопических операций // Казанский медицинский журнал. 1994. № 6 (75). С. 462–463. <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/100135/73792>.

26. Топольницкий Е.Б., Бородина Ю.А. Видеоторакоскопические вмешательства при опухолях и кистах средостения // Эндоскопическая хирургия. 2020. № 6 (26). С. 17. DOI: 10.17116/endoskop20202606117.

27. Тюрин И.Е., Евграфова С.Ю. Дифференциальная диагностика новообразований средостения // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. № 4. С. 16–22.

28. Чикинев Ю.В. [и др.]. Диагностика и лечение опухолей средостения // Бюллетень СО РАМН. 2014. № 4 (34). С. 109–114.

29. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А. Лечение пациентов с опухолями средостения // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019. № 6 (178). С. 18–22. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-6-18-22.

30. Шевченко Ю.Л. [и др.]. Робот-ассистированная тимэктомия в лечении генерализованной миастении // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. № 1 (12). С. 15–20.

31. Яблонский П.К. [и др.]. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения // Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2008. № 2 (11).

32. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М. Сравнительная оценка эффективности традиционных и видеоторакоскопических тимэктомий в комплексном лечении миастенических тимом // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2005. № 3 (164). С. 38–42.

33. Abdellateef A. [и др.]. Tips and tricks for success in subxiphoid video-assisted thoracic surgery // *Journal of Thoracic Disease*. 2019. № 1 (11). С. 292–301. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.93.

<http://jtd.amegroups.com/article/view/26083/19845>.

34. Abu-Akar F. [и др.]. Subxiphoid Uniportal VATS for Thymic and Combined Mediastinal and Pulmonary Resections – A Two-Year Experience // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. № 3 (31). С. 614–619. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2019.02.016.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043067919300814>.

35. Allakhverdiev A. [и др.]. Thoracoscopic thymectomy – The method of choice in surgical treatment of non-invasive thymomas // *Annals of Medicine and Surgery*. 2019. (42). С. 29–34. DOI: 10.1016/j.amsu.2018.12.005.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049080118302747>.

36. Aragón J., Pérez Méndez I., Gutiérrez Pérez A. Clinical outcomes of CO₂-less single-port video-assisted thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy: comparative study // *Journal of Visualized Surgery*. 2016. (2). С. 71–71. DOI: 10.21037/jovs.2016.03.07.

<http://jovs.amegroups.com/article/view/9700/10328>.

37. Aramini B., Fan J. Technique for Myasthenia Gravis // *Thoracic Surgery Clinics*. 2019. № 2 (29). С. 195–202. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.010. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154741271830166X>.

38. Argueta A. J. O. [и др.]. Subxiphoid approach for a combined right upper lobectomy and thymectomy through a single incision // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 101–101. DOI: 10.21037/jovs.2017.06.06. <http://jovs.amegroups.com/article/view/16162/16330>.

39. Ashton R. C. [и др.]. Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003. № 2 (75). С. 569–571. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04296-0.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497502042960>.

40. Batirel H. F. Minimally invasive techniques in thymic surgery: a worldwide perspective // *Journal of Visualized Surgery*. 2018. (4). С. 7–7. DOI: 10.21037/jovs.2017.12.18.

<http://jovs.amegroups.com/article/view/17980/18278>.

41. Bedetti B. [и др.]. Single port video-assisted thoracoscopic thymectomy // *Journal of Visualized Surgery*. 2016. (2). С. 149–149. DOI: 10.21037/jovs.2016.08.07.

<http://jovs.amegroups.com/article/view/11517/12043>.

42. Benveniste M. F. K. [и др.]. Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Thymoma // *RadioGraphics*. 2011. № 7 (31). С. 1847–1861. DOI: 10.1148/rg.317115505. <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.317115505>.

43. Berman M. [и др.]. Computer-enhanced thoracoscopic thymectomy with the Zeus telemanipulation surgical system // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2003. № 3 (2). С. 262–264. DOI: 10.1016/S1569-9293(03)00055-0. [https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1016/S1569-9293\(03\)00055-0](https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1016/S1569-9293(03)00055-0).

44. Bernard C. [и др.]. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review // *Autoimmunity Reviews*. 2016. № 1 (15). С. 82–92. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.005.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997215002001>.

45. Bernatz P. E., Harrison E. G., Clagget O. T. Thymoma: a clinicopathologic study. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1961. (42). С. 424–44. PMID: 13868094. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13868094>.

46. Blalock A. [и др.]. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed // *Annals of Surgery*. 1939. № 4 (110). С. 544–561. DOI: 10.1097/00000658-193910000-00005. <http://journals.lww.com/00000658-193910000-00005>.

47. Bodner J. [и др.]. First experiences with the da VinciTM operating robot in thoracic surgery // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004. № 5 (25).

C. 844–851. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.02.001.

<https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2004.02.001>.

48. Bodner J. [и др.]. Early experience with robot-assisted surgery for mediastinal masses // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. № 1 (78). С. 259–265.

DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.006.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497504002711>.

49. Brascia D. [и др.]. Lymph Nodes Involvement and Lymphadenectomy in Thymic Tumors: Tentative Answers for Unsolved Questions // *Cancers*. 2021. № 20 (13). С. 5085. DOI: 10.3390/cancers13205085. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/20/5085>.

50. Cao P. [и др.]. Subxiphoid-subcostal thoracoscopic thymectomy for seropositive myasthenia offers equivalent remission rates and potentially faster recovery // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2022. № 4 (34). С. 576–583. DOI: 10.1093/icvts/ivab294.

<https://academic.oup.com/icvts/article/34/4/576/6430938>.

51. Carter B. W. [и др.]. State of the Art: MR Imaging of Thymoma. // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2015. № 2 (23). С. 165–177. DOI: 10.1016/j.mric.2015.01.005.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064968915000069>.

52. Carter B. W., Marom E. M., Detterbeck F. C. Approaching the Patient with an Anterior Mediastinal Mass: A Guide for Clinicians // *Journal of Thoracic Oncology*. 2014. № 9 (9). С. S102–S109. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000294 PMID: 25396306.

53. Chao Y.-K. [и др.]. Long-Term Outcomes After Thoracoscopic Resection of Stage I and II Thymoma: A Propensity-Matched Study // *Annals of Surgical Oncology*. 2015. № 4 (22). С. 1371–1376. DOI: 10.1245/s10434-014-4068-9. <http://link.springer.com/10.1245/s10434-014-4068-9>.

54. Charles R. J. [и др.]. The Pathophysiology of Pure Red Cell Aplasia: Implications for Therapy // *Blood*. 1996. № 11 (87). С. 4831–4838.

DOI: 10.1182/BLOOD.V87.11.4831.BLOODJOURNAL87114831 PMID: 8639856.

55. Chiu C.-H., Chao Y.-K., Liu Y.-H. Subxiphoid approach for video-assisted thoracoscopic surgery: an update // *Journal of Thoracic Disease*. 2018. № S14 (10). С. S1662–S1665. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.01. <http://jtd.amegroups.com/article/view/20549/16785>.

56. Dai H. [и др.]. Prognostic CT features in patients with untreated thymic epithelial tumors // *Scientific Reports*. 2023. № 1 (13). С. 2910. DOI: 10.1038/s41598-023-30041-z. <https://www.nature.com/articles/s41598-023-30041-z>.

57. Detterbeck F. C. [и др.]. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms // *Journal of Thoracic Oncology*. 2011. № 7 (6). С. S1710–S1716. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821e8cff. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415328963>.

58. Detterbeck F. C. [и др.]. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy // *Journal of Thoracic Oncology*. 2011. № 7 (6). С. S1730–S1738. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821ea567. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415328999>.

59. Dunning J. Video-assisted thoracoscopic microthymectomy. // *Annals of cardiothoracic surgery*. 2015. № 6 (4). С. 550–5. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.11.04 PMID: 26693152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26693152>.

60. Engels E. A. Epidemiology of Thymoma and Associated Malignancies // *Journal of Thoracic Oncology*. 2010. № 10 (5). С. S260–S265. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415326137>.

61. Engels E. A., Pfeiffer R. M. Malignant thymoma in the United States: Demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies

// International Journal of Cancer. 2003. № 4 (105). С. 546–551.
DOI: 10.1002/ijc.11099. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.11099>.

62. Ewing J. The thymus and its tumors // Surg Gynecol Obstet. 1916. № 22.
С. 461–472.

63. Falkson C. B. [и др.]. The Management of Thymoma: A Systematic Review and Practice Guideline // Journal of Thoracic Oncology. 2009. № 7 (4). С. 911–919.
DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181a4b8e0.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415324321>.

64. Filosso P. L. [и др.]. Does myasthenia gravis influence overall survival and cumulative incidence of recurrence in thymoma patients? A Retrospective clinicopathological multicentre analysis on 797 patients // Lung Cancer. 2015. № 3 (88). С. 338–343. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.03.007.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500215001592>.

65. Fiorelli A. [и др.]. Bilateral thoracoscopic extended thymectomy versus sternotomy // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. 2016. № 6 (24). С. 555–561.
DOI: 10.1177/0218492316647215.
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0218492316647215>.

66. Friedant A. J. [и др.]. Minimally Invasive versus Open Thymectomy for Thymic Malignancies: Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Thoracic Oncology. 2016. № 1 (11). С. 30–38.
DOI: 10.1016/J.JTHO.2015.08.004 PMID: 26762737.

67. Gatta G. [и др.]. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet—a population-based study // The Lancet Oncology. 2017. № 8 (18). С. 1022–1039. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30445-X.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451730445X>.

68. Gentili F. [и др.]. Advancement in Diagnostic Imaging of Thymic Tumors // Cancers. 2021. № 14 (13). С. 3599. DOI: 10.3390/cancers13143599.
<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/14/3599>.

69. Giaccone G. [и др.]. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study // *The Lancet Oncology*. 2018. № 3 (19). С. 347–355. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30062-7 PMID: 29395863.

70. Girard N. [и др.]. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2015. (26). С. v40–v55. DOI: 10.1093/annonc/mdv277. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419471779>.

71. Gonzalez-Rivas D. [и др.]. Bilateral uniportal robotic-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy for a bilateral endobronchial lung cancer // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2023. № 1 (12). С. 64–66. DOI: 10.21037/acs-2022-urats-10. <https://www.annalscts.com/article/view/16980/html>.

72. Gonzalez-Rivas D. [и др.]. Uniportal pure robotic-assisted thoracic surgery—technical aspects, tips and tricks // *Annals of Translational Medicine*. 2023. № 10 (11). С. 362–362. DOI: 10.21037/atm-22-1866.

73. Good R. Agammaglobulinemia—a provocative experiment of nature // *Bulletin of the University of Minnesota*. 1954. № 26. С. 1–19.

74. Gung Y. [и др.]. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: A meta-analysis // *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 2016. № 4 (9). С. 285–294. DOI: 10.1111/ases.12300. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ases.12300>.

75. Haam J.-H. [и др.]. Diagnosis of Obesity: 2022 Update of Clinical Practice Guidelines for Obesity by the Korean Society for the Study of Obesity // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2023. № 2 (32). С. 121–129. DOI: 10.7570/jomes23031. <http://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes23031>.

76. Han X. [и др.]. Relationship Between Computed Tomography Imaging Features and Clinical Characteristics, Masaoka–Koga Stages, and World Health Organization Histological Classifications of Thymoma // *Frontiers in Oncology*. 2019. (9). DOI: 10.3389/fonc.2019.01041. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.01041/full>.

77. Hartert M. [и др.]. Non-intubated Uniportal Subxiphoid Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Extended Thymectomy in Myasthenia Gravis Patients: A Case Series // *Journal of Chest Surgery*. 2022. № 5 (55). С. 417–421. DOI: 10.5090/jcs.22.007.

<http://www.jchest Surg.org/journal/view.html?doi=10.5090/jcs.22.007>.

78. Hirokawa M. [и др.]. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group // *Haematologica*. 2008. № 1 (93). С. 27–33. DOI: 10.3324/haematol.11655. <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11655>.

79. Imazu R. [и др.]. Marginal calcification of thymoma: differences in the location of calcification indicate differences in the characteristics of thymomas // *Journal of Thoracic Disease*. 2023. № 7 (15). С. 3741–3750. DOI: 10.21037/jtd-23-164. <https://jtd.amegroups.com/article/view/76438/html>.

80. Jiang D., Wu M. Thymectomy Resulted in Complete Remission of Pure Red Cell Aplasia When Associated with Thymoma // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2010. № 04 (58). С. 235–236. DOI: 10.1055/s-0029-1240828. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1240828>.

81. Jiang J.-H. [и др.]. Modified Subxiphoid Thoracoscopic Thymectomy for Locally Invasive Thymoma // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2021. № 4 (112). С. 1095–1100. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.10.032. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497520320099>.

82. Jiang L. [и др.]. Non-intubated subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic thymectomy using glasses-free 3D vision // *Journal of Thoracic Disease*. 2016. № 12 (8). С. E1602–E1604. DOI: 10.21037/jtd.2016.12.48. <http://jtd.amegroups.com/article/view/11215/9727>.

83. Jiang L. [и др.]. Subxiphoid Versus Unilateral Video-assisted Thoracoscopic Surgery Thymectomy for Thymomas: A Propensity Score Matching Analysis // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2022. № 5 (113). С. 1656–1662.

DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.05.011.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497521009097>.

84. Joalsen I. [и др.]. Extended thymectomy via subxiphoid uniportal Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: A case report // *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021. (80). С. 105681. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.105681. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210261221001814>.

85. Kang D. K. [и др.]. Subxiphoid single-port thymectomy: six-year experience of a single center // *ANZ Journal of Surgery*. 2021. № 10 (91). С. 2188–2191. DOI: 10.1111/ans.17139. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ans.17139>.

86. Karunanantham J. [и др.]. Subxiphoid single incision thoracoscopic surgery approach for thymectomy: a case report // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 147–147. DOI: 10.21037/jovs.2017.10.03. <http://jovs.amegroups.com/article/view/17126/17456>.

87. Katsuya Y. [и др.]. Single-arm, multicentre, phase II trial of nivolumab for unresectable or recurrent thymic carcinoma: PRIMER study // *European Journal of Cancer*. 2019. (113). С. 78–86. DOI: 10.1016/J.EJCA.2019.03.012 PMID: 30991261.

88. Keynes G. Results of Thymectomy in Myasthenia Gravis // *BMJ*. 1949. № 4628 (2). С. 611–616. DOI: 10.1136/bmj.2.4628.611 PMID: 18140554. <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.2.4628.611>.

89. Kido T. [и др.]. Resection of anterior mediastinal masses through an infrasternal approach // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999. № 1 (67). С. 263–265. DOI: 10.1016/S0003-4975(98)01210-7 PMID: 10086573. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497598012107>.

90. Kim E., Thomas C. R. Conditional Survival of Malignant Thymoma Using National Population-Based Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973–2011) // *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. № 4 (10). С. 701–707. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000472. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155608641532373X>.

91. Kim J. H. [и др.]. MRI-Based Stepwise Approach to Anterior Mediastinal Cystic Lesions for Diagnosis and Further Management // *Korean Journal of Radiology*. 2023. № 1 (24). С. 62. DOI: 10.3348/kjr.2022.0606. <https://kjronline.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2022.0606>.

92. Kimura T. [и др.]. The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013. № 3 (44). С. e214–e218. DOI: 10.1093/ejcts/ezt305. <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezt305>.

93. Koga K. [и др.]. A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma // *Pathology International*. 1994. № 5 (44). С. 359–367. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1994.tb02936.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1827.1994.tb02936.x>.

94. Kondo K., Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003. № 3 (76). С. 878–884. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00555-1. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497503005551>.

95. Kondo K., Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003. № 6 (76). С. 1859–1864. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01017-8. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497503010178>.

96. Kuhn E. [и др.]. Thymic Epithelial Tumors: An Evolving Field // *Life*. 2023. № 2 (13). С. 314. DOI: 10.3390/life13020314. <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/2/314>.

97. Kumar A. [и др.]. Characterization of thymic masses using 18F-FDG PET-CT // *Annals of Nuclear Medicine*. 2009. № 6 (23). С. 569–577. DOI: 10.1007/s12149-009-0283-z. <http://link.springer.com/10.1007/s12149-009-0283-z>.

98. Landreneau R. J. [и др.]. Video-assisted thoracic surgery: Basic technical concepts and intercostal approach strategies // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1992. № 4 (54). С. 800–807. DOI: 10.1016/0003-4975(92)91040-G. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000349759291040G>.

99. Lee G. [и др.]. Genome-wide genetic aberrations of thymoma using cDNA microarray based comparative genomic hybridization // *BMC Genomics*. 2007. (8). DOI: 10.1186/1471-2164-8-305 PMID: 17764580.

100. Lee J. O. [и др.]. An Overview of Surgical Treatment of Thymic Epithelial Tumors in Korea: A Retrospective Multicenter Analysis // *Journal of Chest Surgery*. 2022. № 2 (55). С. 126–142. DOI: 10.5090/jcs.21.124. <http://www.jchest Surg.org/journal/view.html?doi=10.5090/jcs.21.124>.

101. Lee Y. [и др.]. The short and long-term effects of open vs minimally invasive thymectomy in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis // *Surgical Endoscopy*. 2023. № 5 (37). С. 3321–3339. DOI: 10.1007/s00464-022-09757-y. <https://link.springer.com/10.1007/s00464-022-09757-y>.

102. Lesire B. [и др.]. Management of thymoma associated autoimmune pure red cell aplasia: Case report and systematic review of the literature // *Lung Cancer*. 2021. (157). С. 131–146. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.05.010. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500221001896>.

103. Levine G. D., Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: A review of current concepts // *Human Pathology*. 1978. № 5 (9). С. 495–515. DOI: 10.1016/S0046-8177(78)80131-2 PMID: 361541.

104. Li B. [и др.]. Clinical analysis of subxiphoid vs. lateral approaches for treating early anterior mediastinal thymoma // *Frontiers in Surgery*. 2022. (9). DOI: 10.3389/fsurg.2022.984043. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.984043/full>.

105. Li J. [и др.]. Meta-analysis of subxiphoid approach versus lateral approach for thoracoscopic Thymectomy // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020. № 1 (15). С. 89. DOI: 10.1186/s13019-020-01135-w.

<https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-020-01135-w>.

106. Li J. [и др.]. Prognostic factors for overall survival after surgical resection in patients with thymic epithelial tumors: A systematic review and meta-analysis // *Medicine*. 2022. № 39 (101). С. e30867. DOI: 10.1097/MD.00000000000030867.

<https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000030867>.

107. Li M. [и др.]. The Early Perioperative Outcomes of Subxiphoid Approach Versus Lateral Intercostal Approach Thoracoscopic Thymectomy for Thymic Tumors: A Meta-Analysis // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2022. № 3 (32). С. 256–264. DOI: 10.1089/lap.2021.0036.

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/lap.2021.0036>.

108. Litvak A. M. [и др.]. Clinical Characteristics and Outcomes for Patients With Thymic Carcinoma: Evaluation of Masaoka Staging // *Journal of Thoracic Oncology*. 2014. № 12 (9). С. 1810–1815. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000363. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415307620>.

109. Liu Y. [и др.]. Subxiphoid thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2022. № 3 (34). С. 482–484. DOI: 10.1093/icvts/ivab262.

<https://academic.oup.com/icvts/article/34/3/482/6385783>.

110. Liu Z. [и др.]. Non-intubated uniportal subxiphoid thoracoscopic extended thymectomy for thymoma associated with myasthenia gravis // *World Journal of Surgical Oncology*. 2021. № 1 (19). С. 342. DOI: 10.1186/s12957-021-02430-z. <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-021-02430-z>.

111. Liu Z., Yang R. Comparison of Subxiphoid and Intercostal Uniportal Thoracoscopic Thymectomy for Nonmyasthenic Early-Stage Thymoma: A Retrospective Single-Center Propensity-Score Matching Analysis // *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2021. № 2 (69). С. 173–180. DOI: 10.1055/s-0040-1713878 PMID: 32886931.

112. Liu Z., Yang R., Sun Y. Non-intubated subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic thymectomy // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2019. № 5 (29). С. 742–745. DOI: 10.1093/icvts/ivz181. <https://academic.oup.com/icvts/article/29/5/742/5549461>.

113. Lowenhaupt E. Tumors of the thymus in relation to the thymic epithelial anlage // *Cancer*. 1948. № 4 (1). С. 547–563. DOI: 10.1002/1097-0142(194811)1:4<547::AID-CNCR2820010403>3.0.CO;2-6. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4<547::AID-CNCR2820010403>3.0.CO;2-6](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(194811)1:4<547::AID-CNCR2820010403>3.0.CO;2-6).

114. Mack M. J. [и др.]. Present role of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases of the chest // *The Annals of Thoracic Surgery*. 1992. № 3 (54). С. 403–409. DOI: 10.1016/0003-4975(92)90428-7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0003497592904287>.

115. Mao Y. [и др.]. Comparison of different surgical approaches for anterior mediastinal tumor // *Journal of Thoracic Disease*. 2020. № 10 (12). С. 5430–5439. DOI: 10.21037/jtd-20-266. <http://jtd.amegroups.com/article/view/44193/html>.

116. Marino M. [и др.]. Juan Rosai as master of our comprehensive understanding of thymus and thymoma // *Pathologica*. 2021. № 5 (113). С. 360–370. DOI: 10.32074/1591-951X-539. <https://www.pathologica.it/article/view/539>.

117. Marino M., Müller-Hermelink H. K. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. // *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*. 1985. № 2 (407). С. 119–49. DOI: 10.1007/BF00737071 PMID: 3927579. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3927579>.

118. Marulli G. [и др.]. Multi-institutional European experience of robotic thymectomy for thymoma. // *Annals of cardiothoracic surgery*. 2016. № 1 (5). С. 18–25. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.13 PMID: 26904427. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26904427>.

119. Masaoka A. [и др.]. Thymomas associated with pure red cell aplasia. Histologic and follow-up studies // *Cancer*. 1989. № 9 (64). С. 1872–1878.

DOI: 10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1872::AID-CNCR2820640920>3.0.CO;2-0. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19891101\)64:9<1872::AID-CNCR2820640920>3.0.CO;2-0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19891101)64:9<1872::AID-CNCR2820640920>3.0.CO;2-0).

120. Matilla J. R., Klepetko W., Moser B. Thymic minimally invasive surgery: state of the art across the world—Europe // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 70–70. DOI: 10.21037/jovs.2017.04.01. <http://jovs.amegroups.com/article/view/14862/15038>.

121. Menon D. [и др.]. Thymoma pathology and myasthenia gravis outcomes // *Muscle & Nerve*. 2021. № 6 (63). С. 868–873. DOI: 10.1002/mus.27220. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27220>.

122. Meurgey A. [и др.]. Assessment of the ITMIG Statement on the WHO Histological Classification and of the Eighth TNM Staging of Thymic Epithelial Tumors of a Series of 188 Thymic Epithelial Tumors // *Journal of Thoracic Oncology*. 2017. № 10 (12). С. 1571–1581. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.06.072. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086417305725>.

123. Mikail N., Khalil A., Rouzet F. Mediastinal Masses: 18F-FDG-PET/CT Features Based on the International Thymic Malignancy Interest Group Classification // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2021. № 1 (51). С. 79–97. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.07.007. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001299820300787>.

124. Miyata R. [и др.]. Survival outcomes after minimally invasive thymectomy for early-stage thymic carcinoma // *Surgery Today*. 2019. № 4 (49). С. 357–360. DOI: 10.1007/s00595-018-1740-x PMID: 30430264.

125. Myers P. O., Panos A. Single Port Thymectomy: A Step Toward “Scarless” Thymectomy to Replace Robotics? // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012. № 6 (94). С. 2176. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.114. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497512009873>.

126. Nakagawa K. [и др.]. Does the mode of surgical resection affect the prognosis/recurrence in patients with thymoma? // *Journal of Surgical Oncology*.

2014. № 3 (109). С. 179–183. DOI: 10.1002/jso.23499.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.23499>.

127. Nakazono T. [и др.]. MRI Findings and Differential Diagnosis of Anterior Mediastinal Solid Tumors // *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2023. № 4 (22). С. rev.2021-0098. DOI: 10.2463/mrms.rev.2021-0098.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/22/4/22_rev.2021-0098/_article.

128. Ning Y. [и др.]. Uniportal three-arm robotic-assisted thoracic surgery right upper lobe and carinal sleeve resection // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2023. № 1 (12). С. 70–72. DOI: 10.21037/acs-2022-urats-17.
<https://www.annalscts.com/article/view/16992/html>.

129. Ning Y. [и др.]. Short-term outcomes of uniportal robotic-assisted thoracic surgery anatomic pulmonary resections: experience of Shanghai Pulmonary Hospital // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2023. № 2 (12). С. 117–125. DOI: 10.21037/acs-2022-urats-18.
<https://www.annalscts.com/article/view/17004/html>.

130. Odaka M. [и др.]. Unilateral thoracoscopic subtotal thymectomy for the treatment of stage I and II thymoma // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010. № 4 (37). С. 824–826. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.10.003.
<https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1016/j.ejcts.2009.10.003>.

131. Okumura M. [и др.]. Minimally invasive surgical procedures for thymic disease in Asia // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 96–96. DOI: 10.21037/jovs.2017.06.03.
<http://jovs.amegroups.com/article/view/15772/15841>.

132. Ooi A., Sibayan M. Uniportal video assisted thoracoscopic surgery thymectomy (right approach). // *Journal of visualized surgery*. 2016. № 13 (2). С. 13. DOI: 10.3978/j.issn.2221-2965.2015.12.14 PMID: 29078441.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29078441>.

133. Padda S. K. [и др.]. Paraneoplastic Syndromes and Thymic Malignancies: An Examination of the International Thymic Malignancy Interest

Group Retrospective Database // *Journal of Thoracic Oncology*. 2018. № 3 (13). С. 436–446. DOI: 10.1016/J.JTHO.2017.11.118 PMID: 29191778.

134. Paradela M. [и др.]. Uniportal robotic versus thoracoscopic assisted surgery: a propensity score-matched analysis of the initial 100 cases // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2023. № 1 (12). С. 23–33. DOI: 10.21037/acs-2022-urats-169. <https://www.annalscts.com/article/view/16987/html>.

135. Park J. [и др.]. Peritumoral imaging features of thymic epithelial tumors for the prediction of transcapsular invasion: beyond intratumoral analysis // *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2023. № 0 (0). С. 0–0. DOI: 10.4274/dir.2022.21803. <https://dirjournal.org/articles/doi/dir.2022.21803>.

136. Petroncini M. [и др.]. Early Postoperative Results after Thymectomy for Thymic Cancer: A Single-Institution Experience // *World Journal of Surgery*. 2023. № 8 (47). С. 1978–1985. DOI: 10.1007/s00268-023-06996-5. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00268-023-06996-5>.

137. Pulle M. V. [и др.]. Meta-Analysis of Limited Thymectomy versus Total Thymectomy for Masaoka Stage I and II Thymoma // *Journal of Chest Surgery*. 2021. № 2 (54). С. 127–136. DOI: 10.5090/jcs.20.140. <http://www.jchest Surg.org/journal/view.html?doi=10.5090/jcs.20.140>.

138. Qi K. [и др.]. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis // *Acta Chirurgica Belgica*. 2016. № 5 (116). С. 282–288. DOI: 10.1080/00015458.2016.1176419. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00015458.2016.1176419>.

139. Qiu Z. [и др.]. Perioperative outcomes and mid-term effects in performing video- assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis: subxiphoid versus right thoracic approaches // *Journal of Thoracic Disease*. 2020. № 4 (12). С. 1529–1539. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.43. <http://jtd.amegroups.com/article/view/37776/html>.

140. Radovich M. [и др.]. A large microRNA cluster on chromosome 19 is a transcriptional hallmark of WHO type A and AB thymomas // *British Journal of*

Cancer. 2016. № 4 (114). С. 477–484.

DOI: 10.1038/bjc.2015.425 PMID: 26766736.

141. Rea F. [и др.]. Thoracoscopic thymectomy with the «da Vinci» surgical system in patient with myasthenia gravis // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2003. № 1 (2). С. 70–72. DOI: 10.1016/S1569-9293(02)00104-4. [https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1016/S1569-9293\(02\)00104-4](https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1016/S1569-9293(02)00104-4).

142. Refai M. [и др.]. Uniportal video-assisted thoracoscopic thymectomy: the glove-port with carbon dioxide insufflation // *Gland Surgery*. 2020. № 4 (9). С. 879–885. DOI: 10.21037/gS-19-521. <http://gs.amegroups.com/article/view/43517/html>.

143. Remon J. [и др.]. SEOM-GECP-GETTHI Clinical Guidelines for the treatment of patients with thymic epithelial tumours (2021) // *Clinical and Translational Oncology*. 2022. № 4 (24). С. 635–645. DOI: 10.1007/s12094-022-02788-w. <https://link.springer.com/10.1007/s12094-022-02788-w>.

144. Rosai J., Sobin L. H. *Histological Typing of Tumours of the Thymus* / J. Rosai, L. H. Sobin, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999. DOI: 10.1007/978-3-642-60157-6. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-60157-6>.

145. Roviario G. [и др.]. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. // *Surgical laparoscopy & endoscopy*. 1992. № 3 (2). С. 244–7. PMID: 1341539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1341539>.

146. Ruffini E. [и др.]. Optimal surgical approach to thymic malignancies: New trends challenging old dogmas // *Lung Cancer*. 2018. (118). С. 161–170. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.01.025. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500218302393>.

147. Sakamoto N. [и др.]. Differential diagnosis of thymic epithelial neoplasms on computed tomography using the diameter of the thymic vein // *Medicine*. 2021. № 46 (100). С. e27942. DOI: 10.1097/MD.00000000000027942. <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000027942>.

148. Sato J. [и др.]. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. 2020. № 6 (21). С. 843–850. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30162-5 PMID: 32502444.

149. Scorsetti M. [и др.]. Thymoma and thymic carcinomas // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016. (99). С. 332–350. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.012.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842816300117>.

150. Shen C. [и др.]. Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for treatment of patients with thymoma: A systematic review and meta-analysis // *Thoracic Cancer*. 2022. № 2 (13). С. 151–161. DOI: 10.1111/1759-7714.14234. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1759-7714.14234>.

151. Singhal S. [и др.]. Autoimmune Disease in Patients With Advanced Thymic Epithelial Tumors // *JTO Clinical and Research Reports*. 2022. № 5 (3). С. 100323. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100323.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666364322000479>.

152. Solis-Pazmino P. [и др.]. Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis // *Neurology*. 2021. № 4 (97). С. E357–E368. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012153.
<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000000012153>.

153. Song N. [и др.]. Double sternal elevation subxiphoid versus uniportal thoracoscopic thymectomy associated with superior clearance for stage I–II thymic epithelial tumors: Subxiphoid thymectomy compared with VATS // *Surgery*. 2022. № 1 (172). С. 371–378. DOI: 10.1016/j.surg.2021.12.034.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606022000010>.

154. Strange C. D. [и др.]. Imaging evaluation of thymic tumors // *Mediastinum*. 2023. (7). С. 28–28. DOI: 10.21037/med-22-58.
<https://med.amegroups.com/article/view/7918/html>.

155. Suda T. [и др.]. Single-Port Thymectomy Through an Infrasternal Approach // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012. № 1 (93). С. 334–336.

DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.047.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497511020613>.

156. Suda T. [и др.]. Dual-port thymectomy using subxiphoid approach // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014. № 9 (62). С. 570–572. DOI: 10.1007/s11748-013-0337-y. <http://link.springer.com/10.1007/s11748-013-0337-y>.

157. Suda T. [и др.]. Video-assisted thoracoscopic thymectomy versus subxiphoid single-port thymectomy: Initial results // *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015. (49). С. i54–i58. DOI: 10.1093/ejcts/ezv338 PMID: 26468270.

158. Suda T. Single-port thymectomy using a subxiphoid approach-surgical technique. // *Annals of cardiothoracic surgery*. 2016. № 1 (5). С. 56–8. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.02 PMID: 26904433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26904433>.

159. Suda T. Robotic subxiphoid thymectomy // *Journal of Visualized Surgery*. 2016. (2). С. 118–118. DOI: 10.21037/jovs.2016.07.02. <http://jovs.amegroups.com/article/view/11038/11587>.

160. Suda T. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic thymectomy // *Journal of Visualized Surgery*. 2016. (2). С. 123–123. DOI: 10.21037/jovs.2016.07.03. <http://jovs.amegroups.com/article/view/11045/11599>.

161. Suda T. Subxiphoid thymectomy: single-port, dual-port, and robot-assisted // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 75–75. DOI: 10.21037/jovs.2017.05.07. <http://jovs.amegroups.com/article/view/15037/15185>.

162. Suda T. Subxiphoid Uniportal Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Procedure // *Thoracic Surgery Clinics*. 2017. № 4 (27). С. 381–386. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2017.06.006. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547412717300774>.

163. Suda T. [и др.]. Early outcomes in 147 consecutive cases of subxiphoid single-port thymectomy and evaluation of learning curves // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020. № Supplement_1 (58). С. i44–i49. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa183.

https://academic.oup.com/ejcts/article/58/Supplement_1/i44/5867266.

164. Sung Y. M. [и др.]. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. // *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006. № 10 (47). С. 1628–34. PMID: 17015898. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015898>.

165. Sunpaweravong P., Kelly K. Treatment of Thymoma: A Comparative Study Between Thailand and the United States and a Review of the Literature // *American Journal of Clinical Oncology*. 2004. № 3 (27). С. 236–246. DOI: 10.1097/01.coc.0000092561.21421.88. <https://journals.lww.com/00000421-200406000-00006>.

166. Suster D. I., Basu M. K., Mackinnon A. C. Molecular pathology of thymoma and thymic carcinoma // *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2022. № 5 (8). С. 19. DOI: 10.20517/2394-4722.2021.210. <https://www.oaepublish.com/articles/2394-4722.2021.210>.

167. Suster S., Moran C. A. Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma // *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2005. № 3 (22). С. 188–197. DOI: 10.1053/j.semmp.2006.02.004. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0740257006000256>.

168. Tagawa T. [и др.]. Thoracoscopic versus transsternal resection for early stage thymoma: long-term outcomes // *Surgery Today*. 2014. № 12 (44). С. 2275–2280. DOI: 10.1007/s00595-013-0829-5. <http://link.springer.com/10.1007/s00595-013-0829-5>.

169. Thompson C. A., Steensma D. P. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience* // *British Journal of Haematology*. 2006. № 3 (135). С. 405–407. DOI: 10.1111/j.1365-

- 2141.2006.06295.x. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2006.06295.x>.
170. Toker A. [и др.]. Standard Terms, Definitions, and Policies for Minimally Invasive Resection of Thymoma // *Journal of Thoracic Oncology*. 2011. № 7 (6). С. S1739–S1742. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821ea553. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415329002>.
171. Toker A. Standardized definitions and policies of minimally invasive thymoma resection. // *Annals of cardiothoracic surgery*. 2015. № 6 (4). С. 535–9. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.10.02 PMID: 26693149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26693149>.
172. Ureña A. [и др.]. Uniportal robotic-assisted thoracoscopic surgery: resection of the first rib // *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2023. № 1 (12). С. 62–63. DOI: 10.21037/acs-2022-urats-12. <https://www.annalscts.com/article/view/16983/html>.
173. Vincenzi P. [и др.]. Uniportal robotic-assisted thoracoscopic surgery for early-stage lung cancer with the Da Vinci Xi: Initial experience of two cases // *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2023. № 1 (19). DOI: 10.1002/rcs.2477. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcs.2477>.
174. Wang H. [и др.]. Effect Evaluation of Subxiphoid and Intercostal Thymectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review // *Frontiers in Surgery*. 2022. (9). DOI: 10.3389/fsurg.2022.925003. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.925003/full>.
175. Wang J. [и др.]. Modified subcostal arch xiphoid thoracoscopic expanded thymectomy for thymic carcinoma: a case report and review of literature // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2022. № 1 (17). С. 234. DOI: 10.1186/s13019-022-01981-w. <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-022-01981-w>.

176. Wang R. [и др.]. Huge thymoma combined with pure red cell aplasia: a case report and literature review // *Gland Surgery*. 2022. № 5 (11). С. 938–942. DOI: 10.21037/gS-22-218. <https://gs.amegroups.com/article/view/95015/html>.

177. Weaver H. [и др.]. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic approach for thymectomy: a case series // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 169–169. DOI: 10.21037/jovs.2017.10.16. <http://jovs.amegroups.com/article/view/17360/17677>.

178. Weksler B. [и др.]. Thymic Carcinoma: A Multivariate Analysis of Factors Predictive of Survival in 290 Patients // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013. № 1 (95). С. 299–303. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.006. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497512020413>.

179. Weksler B., Lu B. Alterations of the Immune System in Thymic Malignancies // *Journal of Thoracic Oncology*. 2014. № 9 (9). С. S137–S142. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000299 PMID: 25396311.

180. World Health Organisation Thoracic tumors. WHO Classification of Tumours. / World Health Organisation, под ред. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5th issue, Lyon (France):, 2021. 565 с. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Thoracic-Tumours-2021>.

181. World Health Organisation Western Pacific Region The Asia-Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment / World Health Organisation Western Pacific Region, Health Communications Australia Ltd., 2000. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/206936/0957708211_eng.pdf.

182. Wu C.-F. [и др.]. Single-port video-assisted thoracoscopic mediastinal tumour resection // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2015. № 5 (21). С. 644–649. DOI: 10.1093/icvts/ivv224. <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1093/icvts/ivv224>.

183. Wu L. [и др.]. Subxiphoid uniportal thoracoscopic extended thymectomy // *Journal of Thoracic Disease*. 2015. № 9 (7). С. 1658–1660. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.31.

184. Wu W. [и др.]. Safety of subxiphoid uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for anterior mediastinal tumour in obese patients // *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2021. № 2 (16). С. 377–381. DOI: 10.5114/wiitm.2020.100879.

185. Xu C. [и др.]. Prognosis and surgical outcomes of the total thymectomy versus thymomectomy in non-myasthenic patients with early-stage thymoma: A systematic review and meta-analysis // *Asian Journal of Surgery*. 2023. № 9 (46). С. 3455–3463. DOI: 10.1016/J.ASJSUR.2023.03.063.

186. Xu Y. [и др.]. Thymoma with immunodeficiency, combined diffuse panbronchiolitis, and latent autoimmune diabetes in adults- case report and systematic review // *Journal of Translational Autoimmunity*. 2024. (8). С. 100230. DOI: 10.1016/j.jtauto.2023.100230.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589909023000436>.

187. Yablonskii P. [и др.]. Thymic MIS: state of the art across the world (Russian Federation) // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 119–119. DOI: 10.21037/jovs.2017.07.14.

<http://jovs.amegroups.com/article/view/16479/16575>.

188. Yablonsky P. [и др.]. The results of video-assisted thoracoscopic thymectomies in Saint Petersburg, Russia: 20-year of experience // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 113–113. DOI: 10.21037/jovs.2017.06.13. <http://jovs.amegroups.com/article/view/16289/16436>.

189. Yamakawa Y. [и др.]. A tentative tumor–node–metastasis classification of thymoma // *Cancer*. 1991. № 9 (68). С. 1984–1987. DOI: 10.1002/1097-0142(19911101)68:9<1984::AID-CNCR2820680923>3.0.CO;2-

P PMID: 1913546.

[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19911101\)68:9<1984::AID-CNCR2820680923>3.0.CO;2-P](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19911101)68:9<1984::AID-CNCR2820680923>3.0.CO;2-P).

190. Yang C.-F. J. [и др.]. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020. № 2 (160). С. 555-567.e15.

DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.114.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522319371016>.

191. Yang Y., Dong J., Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: A meta-analysis // *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016. № 11 (42). С. 1720–1728. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.029.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316300439>.

192. Yano M. [и др.]. A Phase II Study of Partial and Subtotal Thymectomy for Thymoma (JART02) // *World Journal of Surgery*. 2017. № 8 (41). С. 2033–2038. DOI: 10.1007/s00268-017-3990-y.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s00268-017-3990-y>.

193. Ye B. [и др.]. Surgical techniques for early-stage thymoma: Video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014. № 5 (147). С. 1599–1603. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.053.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002252231301283X>.

194. Yoshino I. [и др.]. Thoracoscopic thymomectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001. № 4 (122). С. 783–785. DOI: 10.1067/mtc.2001.115231.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002252230114198X>.

195. Zhang L. [и др.]. Subxiphoid versus lateral intercostal approaches thoracoscopic thymectomy for non-myasthenic early-stage thymoma: A propensity score -matched analysis // *International Journal of Surgery*. 2019. (67). С. 13–17. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.01.011.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919119300184>.

196. Zhang S. [и др.]. Efficiency of ectopic thymectomy by three surgical approaches in non-thymomatous myasthenia gravis // *Updates in Surgery*. 2022. № 4 (74). С. 1435–1443. DOI: 10.1007/s13304-022-01295-5.

<https://link.springer.com/10.1007/s13304-022-01295-5>.

197. Zieliński M. [и др.]. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic “maximal” thymectomy—operative technique and early results // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004. № 2 (78). С. 404–409. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.021.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497504003984>.

198. Zieliński M. [и др.]. Resection of thymomas with use of the new minimally-invasive technique of extended thymectomy performed through the subxiphoid-right video-thoracoscopic approach with double elevation of the sternum // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2013. № 2 (44). DOI: 10.1093/ejcts/ezt224 PMID: 23761413.

199. Zieliński M. [и др.]. Subxiphoid video-assisted thoracoscopic thymectomy for thymoma. // *Annals of cardiothoracic surgery*. 2015. № 6 (4). С. 564–6. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2015.10.04 PMID: 26693156.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26693156>.

200. Zieliński M. [и др.]. Subxiphoid uniportal VATS thymectomy // *Journal of Visualized Surgery*. 2017. (3). С. 171–171. DOI: 10.21037/jovs.2017.09.13. <http://jovs.amegroups.com/article/view/17362/17681>.