

*На правах рукописи*

**Фролов Сергей Вячеславович**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ТРАНСНАЗАЛЬНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ АНГИОФИБРОМЫ НОСОГЛОТКИ  
И ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА С ВЫПОЛНЕНИЕМ И БЕЗ ВЫПОЛНЕНИЯ  
ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ**

3.1.3. – Оториноларингология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** **Грачев Николай Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель генерального директора – директор института детской хирургии и онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

**Официальные оппоненты:** **Карпищенко Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

**Нерсесян Марина Владиславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, научный руководитель Центра хирургии головы и шеи Ильинской больницы

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2022 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 68.1.006.01 ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии ФМБА России» по адресу: 123182, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу 123182 г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2, и на сайте <http://otolar-centre.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат медицинских наук

Коробкин Артем Сергеевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАН и ОЧ) – редкое доброкачественное образование, которое развивается в задней части полости носа у мальчиков подросткового возраста с частотой 1:150000 [Юнусов А. С., Закариев А. С, 2009; Gullane P. J. et al., 1992; Lund V. J. et al., 2014]. ЮАН и ОЧ может распространяться в носоглотку, околоносовые синусы, орбиту и крыловидную ямку, с высокой вероятностью поражения основания черепа и интракраниального распространения [Дайхес Н. А. и др., 2005; Tang I. P. et al., 2009; Tewfik T. L. et al., 1999]. Несмотря на доброкачественную природу образования, ювенильная ангиофиброма обладает агрессивным экспансивным ростом, обуславливающим деструкцию анатомически важных костно-хрящевых структур, следствием чего могут стать неврологические нарушения (ввиду сдавления и последующей атрофии невралных структур) и возможно развитие опасных для жизни состояний [Дайхес Н. А. и др., 2019; Gullane P. J. et al., 1992]. Это в совокупности обуславливает снижение физического компонента качества жизни пациентов и общую диспозицию личности, что обеспечивает высокую социально-экономическую значимость эффективного лечения ювенильной ангиофибромы в хирургии болезней уха, горла и носа [Анютин и др., 2005; Грачев Н. С., Ворожцов И. Н, Краснов А. С, 2017; Дайхес Н. А. и др., 2019]. Хирургическое лечение ЮАН и ОЧ рассматривается как метод выбора для всех стадий неосложненной первичной и рецидивирующей ювенильной ангиофибромы [Абдулкеримов Х. Т., 2011; Leong S. C., 2013].

Хирургия ЮАН и ОЧ направлена на достижение максимальной экспозиции образования и полной резекции с минимально возможной морбидностью [Яблонский С. В., 1999]. Качество и объем первичной резекции влияет на продолжительность бессобытийной выживаемости пациентов [Snyderman С. Н. et al., 2010]. Трансназальные эндоскопические доступы обладают рядом преимуществ и являются методом выбора как для ангиофибром ранних стадий,

так и для распространенных образований при тщательном их отборе [Черкаев В. А. и др., 2006; Акулич И. И., Лопатин А. С., Капитанов Д. Н., 2007], обеспечивая низкую долгосрочную морбидность и снижая частоту продолженного роста [Гольбин Д. А. и др., 2012]. Развитие эндоназальной эндоскопической хирургии позволяет осуществить клипирование клиновидно-небной и верхнечелюстной артерий (ВЧА) путем расширения эндоскопического хирургического поля до крылонебной и подвисочной ямки [DelGaudio J. M., 2003]. Важно отметить, что хирургическое лечение ЮАН сопряжено с рядом технических затруднений [Leong S. C., 2013; Snyderman C. H. et al., 2010], таких как расположение в сложной для радикального хирургического лечения топографо-анатомической области [López F. A. et al., 2017], близость анатомически важных структур и риск массивного, технически тяжело купируемого, интраоперационного кровотечения [Гаращенко Т. И., Денисова О. А., 2005]. Это в совокупности определяет чрезвычайную актуальность определения прогностических факторов увеличения интраоперационной кровопотери и, соответственно, путей возможного периоперационного гемостаза.

В качестве «золотого стандарта» основной гемостатической меры принято считать эндоваскулярную окклюзионную эмболизацию сосудов, питающих образование [Нерсесян М. В. и др., 2018]. Однако данная процедура сопряжена с дополнительными рисками осложнений, дороговизной и возможными техническими трудностями удаления ЮАН и ОЧ после эмболизации [Onerci T. M. et al., 2005; Terzian A. E., 2000]. Так, доля осложнений составляет от 2–50% по данным различных авторов [Ogawa AI et al., 2012], при этом до 2,4–28,6% составляют такие тяжелые осложнения, как тромбоз магистральных сосудов, окклюзия средней мозговой артерии с последующим инсультом, ороантральный свищ, повреждение черепных нервов и даже смерть [Anjum S. et al., 2019; Christensen N. P. et al., 2005; Liang X. et al., 2015; López F. A. et al., 2017; Moreau S. et al., 1998; Ogawa A. I. et al., 2012; Siniluoto T. M. et al., 1993]. В качестве основного хирургического послеоперационного осложнения выступает

развитие хронического синусита [Кручинина И. Л., Лихачев А. Г., 1989]. Однако, несмотря на широкое описание в мировой литературе особенностей выполнения эмболизации ЮАН и ОЧ [Li J. R. et al., 1998; Lund V. J. et al., 2014; Nicolai P. et al., 2010; Renkonen S. et al., 2011], проблема тактики выбора методов гемостаза при удалении ЮАН и ОЧ крайне скудно описана в литературе, а публикуемые данные часто не могут быть приняты на веру ввиду дефектов проведения статистического анализа и представления данных. Существующие общепринятые классификации ЮАН и ОЧ (Sessions 1981, Chandler 1984, Antonelli 1987, Fisch-Andrews 1989, Mishra 1989, Bagatella-Mazzoni 1995, Radkowski 1996, Onerci 2006, Tyagi 2006, INCan 2008, UPMC 2010) также не решают проблемы тактики выбора методов периоперационного гемостаза, при этом сохраняется проблема ранней диагностики ЮАН и ОЧ [Богомильский М. Р. и др., 2019]. Кроме того, не рассматривается фактическая мера влияния степени эмболизации образования на объем интраоперационной кровопотери и, невзирая на описанные риски (ассоциированные с выполнением эмболизации), отсутствуют консервативные (абсолютные и относительные) стандартизированные показания к ее выполнению, что снижает эффективность данной методики. Не находят обсуждения прогностические факторы вероятности необходимости интраоперационной гемотрансфузии, а также сравнительный анализ «затраты – эффективность» хирургического лечения с предоперационной эмболизацией ЮАН и ОЧ и без нее. Данная работа направлена на решение вышеприведенных задач.

**Цель исследования:** повышение эффективности хирургического лечения детей с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа без снижения качества жизни пациента и радикальности проводимого лечения.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный межгрупповой анализ безопасности методов лечения, всесторонне оценив периоперационные риски в зависимости от степени эмболизации ювенильной ангиофибромы, выявить прогностические

факторы изменения объема интраоперационной кровопотери и необходимости интраоперационной гемотрансфузии.

2. Провести сравнительный межгрупповой анализ эффективности методического, а именно оценить радикальность удаления и качество жизни пациентов согласно опросникам NOSE и SF-36 до и после лечения в зависимости от степени эмболизации ювенильной ангиофибromы.

3. Оценить меру фактического влияния степени предоперационной эмболизации образования на объем интраоперационной кровопотери и разработать алгоритмы консервативных (абсолютных и относительных) показаний к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации на предоперационном этапе.

4. Выработать оптимальные протоколы периоперационных гемостатических мер, направленных на уменьшение интраоперационной кровопотери и снижение периоперационных рисков хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа в рутинной клинической практике и оценить прогнозируемую эффективность разработанных протоколов выбора тактики периоперационного гемостаза.

### **Научная новизна**

Впервые выявлены прогностические факторы изменения объема интраоперационной кровопотери и необходимости интраоперационной гемотрансфузии. Разработаны прогностические модели, рекомендованные для рутинного клинического использования.

Впервые выполнена оценка фактической меры влияния степени эмболизации образования на объем интраоперационной кровопотери.

Впервые проведен сравнительный межгрупповой анализ исходов лечения ювенильной ангиофибromы в зависимости от степени эмболизации образования.

Впервые разработан алгоритм консервативных (абсолютных и относительных) показаний к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа.

Впервые разработаны оптимальные протоколы выбора тактики гемостаза при удалении ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа, проведена оценка их прогнозируемой эффективности.

### **Практическая значимость**

Практическая ценность результатов научной работы заключается в обосновании целесообразности и последующей разработки консервативных (абсолютных и относительных) стандартизированных показаний к выполнению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации фидерных сосудов ЮАН и ОЧ, что позволило повысить эффективность лечения без снижения радикальности хирургического лечения и качества жизни пациентов. Полученный опыт и результаты исследования сформулированы в виде практических рекомендаций.

### **Апробация диссертации**

Основные положения и материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: XIII Конгрессе Российского общества ринологов (г. Сочи, 2–5 октября 2019 г.); 1st World Congress of Pediatric ENT (г. Буэнос-Айрес, Аргентина, 7–10 апреля 2019 г.); VII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 30 мая – 1 июня 2019 г.); VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 28–31 мая 2020 г.); IX Международном Петербургском форуме оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 5–7 октября 2020 г.). Диссертация была апробирована в рамках экспертного хирургического совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол № 6 от 18.12.2020 г.).

### **Внедрение в практику**

Результаты проведенной работы внедрены в клиническую практику отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России; хирургического отделения патологии головы и шеи ФГБУ

«ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» и хирургического отоларингологического отделения РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует специальности 3.1.3. – Оториноларингология: в рамках диссертационной работы изучается возможность усовершенствования методов лечения заболевания ЛОР-органов (ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа) на основе экспериментальной и клинической разработки протоколов выбора тактики гемостаза при лечении ЮАН и ОЧ и их внедрения в клиническую практику.

### **Личный вклад автора**

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения на этапе планирования исследования, так и при сборе первичных данных, проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов при написании и оформлении рукописи.

### **Степень достоверности и обработки результатов**

Достоверность исследования обусловлена расчетом необходимого объема выборки на этапе планирования исследования, выбором методологии, разработанной с учетом поставленных цели и задач исследования. Корректная обработка и представление результатов обусловлены подбором адекватных статистических методов (с учетом возможностей контролировать ошибки I и II рода) и соблюдением условий их применения, исключением влияния факторов bias.

### **Публикация материалов исследования**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ по специальности 3.1.3. – Оториноларингология. Подана заявка на патент на



изобретение «Способ выбора тактики гемостаза при хирургическом лечении ювенильных ангиофибром носоглотки и основания черепа» № 2020136658 от 09.11.2020 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 178 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений. Список литературы включает 198 источников литературы: 47 работ отечественных авторов и 151 работу зарубежных исследователей. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и 27 таблицами.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Деструкция тканями образования большого крыла клиновидной кости является наиболее статистически и клинически значимым прогностическим фактором увеличения объема интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК, а также необходимости интраоперационной гемотрансфузии.

2. Объем ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа более 20 см<sup>3</sup> является клинически и статистически значимым прогностическим фактором интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК.

3. Полная и неполная эмболизация ювенильной ангиофибromы (I-IIIa стадий по Fisch-Andrews) не оказывают статистически и клинически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери.

4. Целесообразно внедрение консервативных (абсолютных и относительных) стандартизированных показаний к проведению эмболизации ювенильной ангиофибromы, которые в сочетании с интраоперационным эндоскопическим клипированием верхнечелюстной артерии (в случае отсутствия эмболизации) обеспечивают повышение эффективности хирургического лечения ювенильной ангиофибromы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Методология и методы исследования

#### Дизайн исследования

Данная работа представлена проверяющим, выборочным исследованием, с неслучайным методом включения единиц, имела контролируемый экспериментальный характер. Проведено динамическое проспективное исследование, основанное на первичной информации, собранной автором. Перечень критериев соответствия представлен в таблице 1.

**Таблица 1** – Перечень критериев соответствия

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1) Пациенты, госпитализированные в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в период с января 2018 по июль 2020; 2) Возраст пациентов на момент хирургического вмешательства до 18 лет; 3) Хирургическое вмешательство в объеме трансназального эндоскопического удаления ЮАН и ОЧ на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева; 4) Патоморфологически и инструментально подтвержденный диагноз ЮАН; 5) Информированное согласие на участие в динамическом исследовании.	1) Наличие первичного хирургического вмешательства, потенциально искажающее основные исходы; 2) Наличие первичной эмболизации в анамнезе; 3) Наличие перевязки наружной сонной артерии в анамнезе; 4) Заключение о неоперабельности образования в ходе междисциплинарного консилиума; 5) Комбинированный доступ при проведении хирургического лечения ЮАОЧ.	1) Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании; 2) Достижение пациента возраста 18 лет в ходе исследования; 3) Отсутствие данных по ключевым исходам.

#### Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включались пациенты с ЮАН и ОЧ, которым было выполнено хирургическое лечение на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с января 2018 по июль 2020 года. Продолжительность периода катамнестического наблюдения составила не менее одного календарного месяца. Расчет объема выборки на этапе

планирования исследования проводился с учетом необходимости применения многофакторного линейного регрессионного анализа в качестве основного статистического метода. Так, согласно проведенным расчетам, необходимый минимальный объем выборки, при котором мощность исследования составит 80% для обнаружения коэффициента детерминации ( $R^2$ ) независимой переменной, статистически значимой на уровне 0.100, составил 50 пациентов. С условием коррекции на возможность выбывания или невключение пациентов в исследование минимальный размер выборки был определен как  $N=60$ .

### **Описание медицинского вмешательства**

Всем пациентам на пред- и послеоперационном этапе выполнялось комплексное обследование. При проведении МСКТ с контрастным усилением на предоперационном этапе у всех пациентов оценивались: фактический объем образования, распространение ювенильной ангиофибромы согласно Fisch-Andrews, наличие заптеригоидного компонента и деструкции большого крыла и крыловидного отростка клиновидной кости (данные оценивались согласно протоколам КТ-исследования).

Ангиография и эндоваскулярная окклюзионная эмболизация проводились только пациентам, распределенным в контрольную группу.

Интраоперационное трансназальное эндоскопическое клипирование ВЧА выполнялось только в основной группе.

Пациенты, которым не проводилась предоперационная ангиография и эмболизация ювенильной ангиофибромы, были распределены в основную группу (отсутствие эмболизации, **основная группа А**).

В качестве неполной эмболизации ЮАН и ОЧ принималась окклюзия при наличии остаточного источника кровоснабжения (**контрольная группа Б**).

В качестве полной эмболизации ЮАН и ОЧ принималась окклюзия при отсутствии контрастирования сосудистой сети образования (**контрольная группа В**).

В качестве дополнительной интраоперационной гемостатической меры применялся электрохирургический коагуляционный гемостаз и различный

гемостатический материал. В случае отсутствия достижения необходимой интраоперационной степени гемостаза проводилась тампонада губчатыми тампонами.

Гемотрансфузия проводилась по строгим показаниям согласно Приказу Минздрава РФ от 02.04.2013 г. № 183н, Приказу Минздрава РФ от 25.11.2002 г. № 363, в соответствии с внутренним протоколом НМИЦ ДГОИ.

Качество носового дыхания и качество жизни до и после операции оценивались у всех пациентов с помощью анкетирования согласно опросникам NOSE и SF-36 до и после хирургического лечения соответственно, включая показатели физического (the Physical Component Summary – PCS) и психологического (the Mental Component Summary – MCS) суммарных компонентов качества жизни.

Патоморфологическое исследование операционного материала проводилось во всех случаях.

В послеоперационном периоде (на 1-2 п/о сутки) всем пациентам была выполнена контрольная МСКТ с КУ и построением 3D-реконструкций КТ- ангиограмм с целью определения радикальности хирургического лечения.

### **Основные и дополнительные исходы исследования**

В качестве основных исходов исследования были приняты следующие характеристики его

- 1) Безопасности – объем интраоперационной кровопотери; продолжительность операции и анестезиологического пособия, частота интраоперационной гемотрансфузии, интра- и послеоперационные осложнения;
- 2) Эффективности – частота наличия остаточного компонента образования, субъективная оценка качества жизни пациентов и качества носового дыхания до и после хирургического лечения согласно опросникам SF-36 и NOSE.

В качестве дополнительного исхода исследования подвергались анализу частота и продолжительность послеоперационной носовой тампонады.

## **Пакеты статистических программ, применяемые в исследовании**

Для проведения исследования использовалась программа EXCEL и статистические пакеты PASS-2019, SPSS IBM Statistic V.26, STATA/MP 13.0.

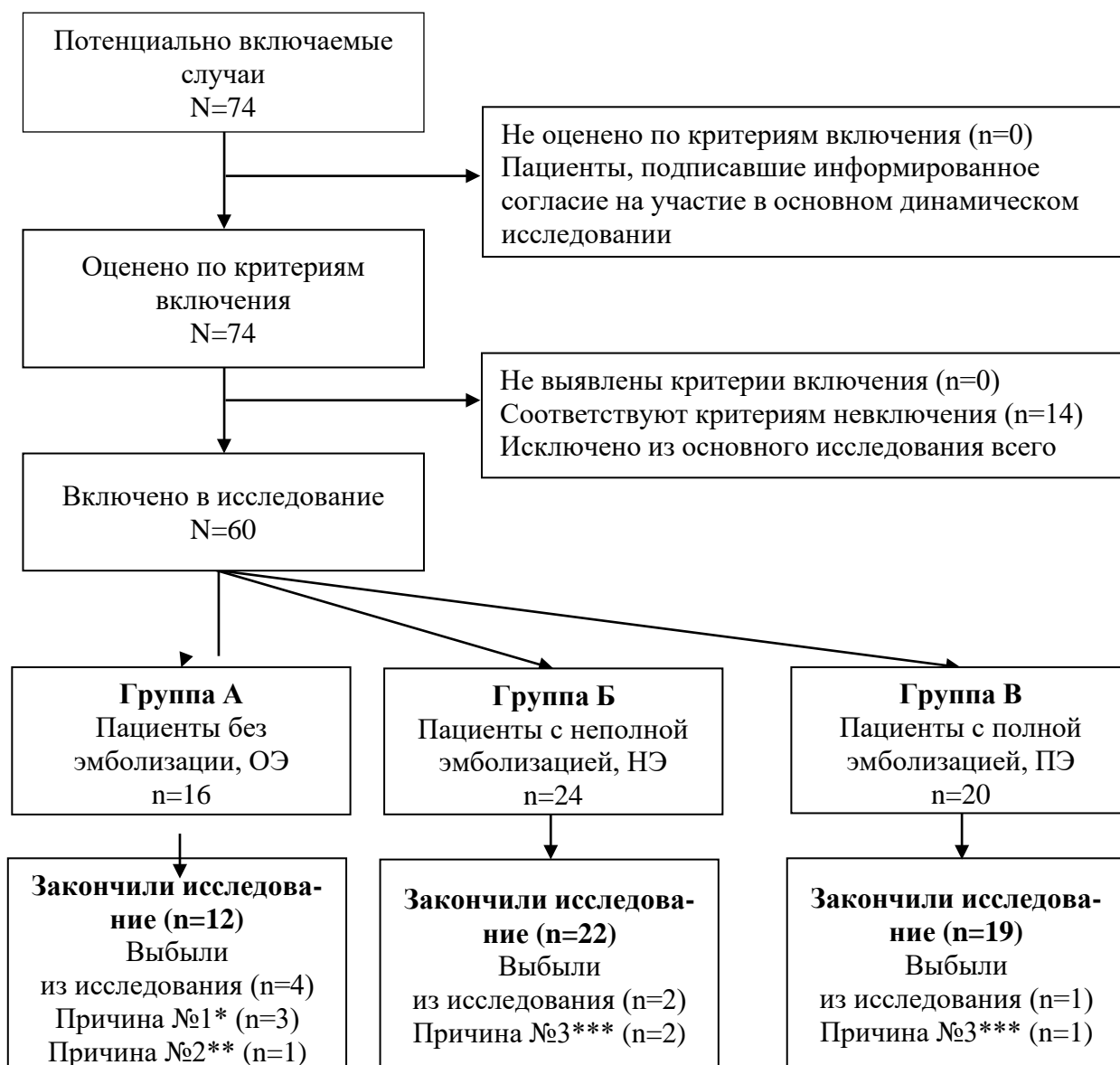
### **Статистические методы анализа данных**

За традиционный уровень значимости исследования было принято 0,05 или 0,017 по показаниям (при необходимости применения поправки Бонферрони). Комплексная проверка на нормальность распределения включала статистический критерий Shapiro-Wilk, а также графическую проверку (гистограммы и квантильные диаграммы). В случае соблюдения необходимых условий проводился односторонний дисперсионный анализ (one-way ANOVA), в противном случае применялся критерий Краскела-Уоллиса. В случае выявления статистически значимых различий между группами проводилось апостериорное сравнение. Также в случае соблюдения необходимых условий применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на правдоподобие, в иных случаях – точный двусторонний критерий Фишера. При анализе связанных групп (повторных измерений) применялись PM-ANOVA и t-тест Стьюдента по показаниям. С целью выявления прогностических факторов и их конфаундеров, а также для прогнозирования изменений зависимой переменной применялся одно- и многофакторный линейные или множественный логистический регрессионные анализы. В качестве дополнительного метода устранения систематических различий (bias) сравниваемых групп при анализе количественных исходов проводилась процедура сопоставления оценок склонностей (propensity score matching, PSM) с проведением дополнительной балансировки по всем ковариантам (независимым переменным), а также Z-оценки для сравнения полученных величин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Общая характеристика пациентов

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Блок-схема дизайна основного исследования

Примечание: \*Причина № 1 – отсутствие данных по ключевым исходам, \*\*Причина № 2 – отказ от участия в исследовании, \*\*\*Причина № 3 – достижение возраста 18 лет и переход для наблюдения во взрослую сеть лечебных учреждений.

В ходе проведения исследования в связи с критериями исключения из исследования выбыли 7 пациентов. Так, в работе описаны 53 пациента, что превышало порог рассчитанного минимального размера выборки.

Средний возраст пациентов на момент поступления в НМИЦ ДГОИ составил 14 лет (12; 15; 8-17 лет). Все пациенты были мужского пола. Медиана длительности наблюдения от развития инициальных симптомов до госпитализации в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ составила 6 месяцев (5; 12; 2-96 мес.). Медиана катamnестического наблюдения составила 17 месяцев (10; 22; 1-30 мес.).

### **Сравнительный межгрупповой анализ исходных характеристик пациентов**

Сравнительный межгрупповой анализ характеристик пациентов на предоперационном этапе не выявил клинически и статистически значимых различий таких показателей, как:

а) возраст пациента на момент операции ( $M=13,6$  лет во всех группах;  $F_{2; 50} = 0,017$ ;  $p=0,983$ );

б) жалобы пациента на момент поступления;

в) длительность наблюдения от инициальных симптомов до операции ( $Me=6,0$  мес. для групп А и В 7,5 мес. – для группы Б;  $H\text{-test}=0,006$  при  $p=0,997$ );

г) качество носового дыхания ( $M=69,17$ ; 75,45; 71,84 для групп А-В соответственно;  $F_{2; 50} = 0,773$ ;  $p=0,467$ );

д) качество жизни ( $M_{PCS}=48,1$ ; 42,8; 45,9 для групп А-В соответственно;  $F_{2; 50} = 0,981$ ;  $p=0,385$ ;  $M_{MCS}=39,8$ ; 39,2; 42,6 при  $F_{2; 50} = 0,339$ ;  $p=0,715$ );

е) объем образования по данным визуализации,  $см^3$  ( $Me=23,2$ ; 47,0; 30,9 для групп А-В соответственно;  $H\text{-test}=6,194$  при  $p=0,045$ );

ж) наличие заптеригоидного компонента (5/12; 10/22; 5/19 для групп А-В при  $\chi^2$  likelihood-ratio  $test_2=4,578$ ;  $p=0,101$ );

з) наличие деструкции большого крыла клиновидной кости (9/12; 21/22; 13/19 для групп А-В при Exact Sig. (2-sided): А-Б=0,115; А-В=1,000; Б-В=0,036 при  $p > 0,017$  во всех случаях);

и) наличие деструкции основания крыловидного отростка клиновидной кости (3/12; 10/22; 6/19 для групп А-В при Exact Sig. (2-sided): А-Б=0,465; А-В = 1,000; Б-В=0,746 при  $p > 0,017$  во всех случаях);

к) хирургические манипуляции по основному заболеванию в анамнезе: попытка полипотомии (4/12; 6/22; 4/19 для групп А-В при Exact Sig. (2-sided): А-В=0,714; А-В=0,676; Б-В=0,727 при  $p > 0,017$  во всех случаях); и/или инцизионная биопсия (1/12; 3/22; 0/19 для групп А-В при Exact Sig. (2-sided): А-В=1,000; А-В=0,387; Б-В=0,235 при  $p > 0,017$  во всех случаях).

Это свидетельствует о сопоставимости исходных характеристик пациентов и позволяет произвести дальнейший сравнительный межгрупповой анализ исходов лечения.

### **Сравнительный межгрупповой анализ безопасности и эффективности трансназального удаления ЮАН и ОЧ в зависимости от степени эмболизации**

Систематический анализ результатов исследования, представленный в таблице 2, позволяет подразделить результаты на 4 группы в зависимости от достигнутого уровня статистической и клинической значимости: отсутствие/наличие статистически и клинически значимых различий; отсутствие статистически, но наличие клинически значимых различий; отсутствие клинически, но наличие статистически значимых различий.

Согласно данным, представленным в таблице 2, несмотря на сопоставимость большинства показателей безопасности и эффективности методов лечения ЮАН и ОЧ вне зависимости от степени эмболизации, также были выявлены клинически значимые различия, интерпретируемые как множественные периоперационные риски, ассоциированные с проведением эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ЮАН и ОЧ. Дополнительное анестезиологическое пособие, увеличивающее суммарную продолжительность пособия в среднем на 112,8 (13,2) минут. Доля дополнительных осложнений, ассоциированных с выполнением предоперационной окклюзионной эмболизации ЮАН и ОЧ, составила 12% (5/41) всех случаев эмболизации.



**Таблица 2** – Результаты сравнительного межгруппового анализа безопасности и эффективности трансназального удаления ЮАН и ОЧ в зависимости от степени эмболизации

Анализируемый признак в группах исследования	Показатель центра распределения или доли изучаемого признака			Результаты статистического анализа
	Группа А <sup>1</sup>	Группа В <sup>2</sup>	Группа В <sup>3</sup>	
Отсутствие клинически и статистически значимых различий				
Объем интраоперационной кровопотери, в %ОЦК <i>Me (Q1; Q3; min-max)</i>	15,8 (7,7;67,5; 1,7-147,3)	22,0 (9,9;28,9; 6,7-128,6)	14,9 (7,6;22,5; 1,9-64,4)	Kruskal-Wallis H-test = 1,295; p=0,523
Необходимость интраоперационной гемотрансфузии, доля (%)	6/12 (50%)	13/22 (59%)	11/19 (58%)	$\chi^2$ likelihood-ratio test <sub>2</sub> = 1,875; p=0,392
Необходимость интраоперационной тампонады носа, доля (%)	6/12 (50%)	14/22 (64%)	11/19 (58%)	$\chi^2$ likelihood-ratio test <sub>2</sub> = 0,597; p=0,742
Качество носового дыхания (согласно опроснику NOSE) через 1 мес. п/о, в баллах <i>Me (min-max)</i>	0,0 (0-15)	5,0 (0-30)	5,0 (0-10)	Kruskal-Wallis H-test = 3,436; p = 0,179
PCS <sup>4</sup> через 1 мес. после операции, в баллах <i>M (SD)</i>	55,6 (6,4)	50,6 (5,2)	50,7 (3,8)	One-way ANOVA: F <sub>2, 50</sub> = 2,455; p=0,101
MCS <sup>5</sup> через 1 мес. после операции, в баллах <i>M (SD)</i>	54,3(3,7)	50,7(6,2)	52,8 (5,4)	One-way ANOVA: F <sub>2, 50</sub> = 1,049; p=0,363
Наличие статистически и клинически значимых различий				
Продолжительность послеоперационной госпитализации, в сутках <i>Me (Q1; Q3; min-max)</i>	3,0 (2,0;5,8; 2,0-6,0)	5,5 (4,0;6,3; 3,0-15,0)	6,0 (5,0;6,0; 3,0-8,0)	H-test = 7,465; p = 0,024 Fisher's exact test (2-sided): A-B = 0,013; A-B = 0,016; B-B = 0,914
Качество носового дыхания «до-после» хирургического лечения	Парный t-критерий Стьюдента: Гр.А t <sub>11</sub> = 26,012; Гр.Б t <sub>21</sub> = 18,671; Гр. В t <sub>18</sub> = 16,983; при p<0,001			
PCS <sup>4</sup> и MCS <sup>5</sup> «до-после» хирургического лечения	Парный t-критерий Стьюдента для PCS: Гр.А t <sub>11</sub> = 14,748; Гр.Б t <sub>21</sub> = 6,951; Гр. В t <sub>18</sub> = 4,769; при p<0,001 для MCS: Гр.А t <sub>11</sub> = 12,587; Гр.Б t <sub>21</sub> = 7,523; Гр. В t <sub>18</sub> = 3,928; при p<0,001			

Примечание: 1 – Группа А – отсутствие эмболизации; 2 – Группа Б – неполная эмболизация; 3 – Группа В – полная эмболизация; 4 – PCS – Physical Component Summary (суммарный показатель физического компонента качества жизни); 5 – MCS – Mental Component Summary (суммарный показатель психологического компонента качества жизни).

**Продолжение таблицы 2**

Анализируемый признак в группах исследования	Показатель центра распределения или доли изучаемого признака			Результаты статистического анализа
	Группа А <sup>1</sup>	Группа Б <sup>2</sup>	Группа В <sup>3</sup>	
Отсутствие статистически, но наличие клинически значимых различий				
Продолжительность хирургического этапа, в мин <i>M (SD)</i>	159,17 (20,1)	204,77 (22,8)	149,21 (13,5)	One-way ANOVA: $F_{2; 50} = 2,464$ ; $p = 0,095$
Продолжительность анестезиологического пособия на хирургическом этапе, в мин <i>M (SD)</i>	250,8 (27,3)	306,4 (17,9)	292,9 (18,6)	One-way ANOVA: $F_{2; 50} = 1,674$ ; $p = 0,198$
Наличие остаточного компонента опухоли, доля (%)	0	3/22 (14%)	1/19 (5%)	Fisher's exact test (2-sided): А-Б = 0,537; А-В = 1,000; Б-В = 0,610; при $p > 0,017$
Интраоперационные критические инциденты при обеспечении анестезиологического пособия, доля (%)	3/12 (25%)	5/22 (23%)	2/19 (11%)	Fisher's exact test (2-sided): А-Б = 1,000; А-В = 0,350; Б-В = 0,419; при $p > 0,017$
Послеоперационные осложнения (ранние и отсроченные), доля (%)	1/12 (8%)	5/22 (23%)	2/19 (11%)	Fisher's exact test (2-sided): А-Б = 0,252; А-В = 1,000; Б-В = 0,200; при $p > 0,017$
Отсутствие клинически значимых различий, но наличие статистически значимых				
Качество носового дыхания (согласно опроснику NOSE) на 7 п/о сутки, в баллах <i>M (SD)</i>	12,1 (1,3)	20,9 (2,2)	18,2 (2,4)	Kruskal-Wallis H-test = 6,611; $p = 0,037$ Mann-Whitney U-test: $U_{А-Б} = 58,5$ ; $p = 0,007$ ; $U_{А-В} = 76,5$ ; $p = 0,120$ ; $U_{Б-В} = 177,5$ ; $p = 0,405$

Примечание: 1 – Группа А – отсутствие эмболизации; 2 – Группа Б – неполная эмболизация; 3 – Группа В – полная эмболизация; NOSE – Nasal obstruction symptom evaluation scale (шкала выраженности симптомов назальной обструкции).

## **Выявление прогностических факторов изменения объема интраоперационной кровопотери и необходимости гемотрансфузии, прогностические модели**

Были определены наиболее статистически и клинически значимые прогностические факторы увеличения объема интраоперационной кровопотери, а именно:

- 1) деструкция большого крыла клиновидной кости (увеличение кровопотери на 26,4–34,2%ОЦК;  $p < 0,001–0,016$ );
- 2) степень эмболизации образования (снижение объема кровопотери на 10,0–10,8%ОЦК;  $p = 0,028–0,048$ );
- 3) стадия по Fisch-Andrews (увеличение кровопотери на 6,0–16,0 %ОЦК;  $p = 0,001–0,248$ ); наличие стадий IIIb-IVb по Fisch-Andrews (увеличение объема кровопотери на 27,1–30,1%ОЦК при  $p = 0,005–0,011$  и увеличение вероятности интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК в 4 раза при  $p = 0,261$ );
- 4) объем образования, см<sup>3</sup> (увеличение объема кровопотери на 0,2– 0,4% ОЦК;  $p = 0,010–0,377$ ); объем образования более 20 см<sup>3</sup> (увеличение кровопотери на 7,0–8,1% ОЦК при  $p = 0,379–0,435$ ; увеличивает вероятность интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК в 14,3 раза при  $p = 0,018$ ). Анализ данных предикторов на первичном этапе обследования пациента позволит оптимизировать маршрутизацию пациента и сократить продолжительность наблюдения от инициального развития симптомов до операции.

### **Оценка фактической меры влияния степени эмболизации на объем интраоперационной кровопотери**

Выявленные в ходе регрессионного анализа конфаундеры позволили провести оценку фактической меры влияния степени эмболизации ЮАН и ОЧ на объем интраоперационной кровопотери и сравнительную оценку эффекта воздействия фактора на объекты основной группы (average treatment effect for the treated, АТТ). Так, согласно процедуре сопоставления оценок склонностей, полная (уменьшает объем кровопотери на 3,394% ОЦК,  $p = 0,786$ ) и неполная (уменьшает объем кровопотери на 1,088% ОЦК,  $p = 0,909$ ) степени эмболизации ЮАН и ОЧ I-IIIa

стадии по сравнению с отсутствием эмболизации не оказывали статистически и клинически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери в случае исключения влияния таких конфаундеров, как «деструкция большого крыла клиновидной кости», «стадия по Fisch-Andrews» и «объем образования».

Также были выявлены основные клинически и статистически значимые прогностические факторы вероятности необходимости интраоперационной гемотрансфузии, представляющие прогностическую модель:

1) наличие деструкции большого крыла клиновидной кости – повышает вероятность гемотрансфузии в 5,3 раза при  $p=0,028$ ;

2) увеличение объема образования на  $1\text{см}^3$  – увеличивает вероятность необходимости гемотрансфузии на 3,3% при  $p=0,047$ .

### **Протоколы выбора тактики гемостаза**

В результате комплексного сравнительного анализа безопасности и эффективности трансназального удаления ЮАН и ОЧ в зависимости от степени эмболизации были разработаны протоколы периоперационных гемостатических мер и консервативных (абсолютных и относительных) показаний к проведению эмболизации, направленных на уменьшение интраоперационной кровопотери и снижение периоперационных рисков в рутинной клинической практике.

Строго консервативный протокол (абсолютные показания) представлен на рисунке 2, умеренно консервативный (относительные показания) – на рисунке 3.



**Рисунок 2.** Строго консервативный протокол (абсолютные показания) выбора тактики гемостаза при хирургическом лечении ювенильной ангиофибromы

Примечание: \* – или сопоставимой стадии согласно иной классификации ювенильной ангиофибromы.

Прогностические модели определения вероятности интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК, вошедшие в основу представленных протоколов, включают:

1) **модель 1 (строго консервативные, абсолютные показания):** «наличие деструкции тканями образования большого крыла клиновидной кости» и «IIIb-IVb стадия по Fisch-Andrews»; данная модель обладает хорошим качеством (AUC=0,744 (SE 0,069) 95% ДИ 0,608–0,879;  $p < 0,001$ ); чувствительность – 60,7%, специфичность – 88,0%, точность – 73,6%;

2) **модель 2 (умеренно консервативные, относительные показания):** «наличие деструкции большого крыла клиновидной кости» и «объем образования более 20 см<sup>3</sup>»; данная модель обладает хорошим качеством (AUC=0,746 (SE 0,069)

95% ДИ 0,611–0,881;  $p < 0,001$ ); чувствительность – 96,4%, специфичность – 52,30%, точность – 75,7%.



**Рисунок 3.** Умеренно консервативный протокол (относительные показания) выбора тактики гемостаза при хирургическом лечении ювенильной ангиофибромы и основания черепа

Модели рекомендованы для рутинного клинического использования.

### **Сравнительная оценка прогнозируемой эффективности разработанных протоколов выбора тактики периоперационного гемостаза**

Проведенный сравнительный анализ не выявил клинически и статистически значимых различий объема интраоперационной кровопотери в следующих случаях:

1) при случайном отборе пациентов для проведения предоперационной эмболизации ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа (Kruskal-Wallis H-test=1,295; Asymp.sig=0,523);

2) при строго консервативных (абсолютных) показаниях (Kruskal-Wallis H-test=4,608; Asymp.sig=0,100);

3) при умеренно консервативных (относительных) показаниях (Kruskal-Wallis H-test=3,350; Asymp.sig=0,181) вне зависимости от степени эмболизации образования.

Также не было выявлено статистически и клинически значимых различий объема интраоперационной кровопотери между самими протоколами (Kruskal-Wallis H-test=1,937; Asymp.sig=0,380) и случайным отбором пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. При общей сопоставимости безопасности сравниваемых методов лечения выявлены множественные периоперационные риски, ассоциированные с эмболизацией ювенильной ангиофибромы, проводимой в отсутствие консервативных (абсолютных и относительных) показаний; определены прогностические факторы увеличения объема интраоперационной кровопотери: а) «деструкция большого крыла клиновидной кости»; б) «стадия по Fisch-Andrews» и «наличие стадий IIIb-IVb по Fisch-Andrews», в) «объем образования, см<sup>3</sup>» и «объем образования более 20 см<sup>3</sup>» – и вероятности необходимости интраоперационной гемотрансфузии: а) «объем интраоперационной кровопотери выше 20% ОЦК»; б) «наличие деструкции большого крыла клиновидной кости»; в) «увеличение объема образования на 1 см<sup>3</sup>».

2. Выявлена сопоставимая эффективность трансназального хирургического лечения ювенильной ангиофибромы вне зависимости от степени эмболизации: хирургическое лечение радикально вне зависимости от степени эмболизации ювенильной ангиофибромы ( $p > 0,017$ ); после операции отмечалось улучшение качества носового дыхания ( $Z = -6,344$ ;  $p < 0,001$ ), показателей физического ( $F_{1; 104} = 1897,386$ ;  $p < 0,001$ ) и психологического ( $F_{1; 104} = 92,023$ ;  $p < 0,001$ ) компонентов качества жизни вплоть до значений, сопоставимых с показателями здоровых детей той же возрастной группы.

3. Согласно оценке фактического влияния полной и неполной степени эмболизации ювенильной ангиофибромы (I-IIIa стадии по Fisch-Andrews) на объем интраоперационной кровопотери, отсутствовало статистически и клинически значимое влияние полной/неполной эмболизации по сравнению с отсутствием эмболизации (3,394% ОЦК при  $p=0,786$ ; 1,088% ОЦК при  $p=0,909$  соответственно); разработаны консервативные протоколы отбора пациентов: а) строго консервативный протокол (абсолютные показания), обладающий более высокой специфичностью в сравнении с умеренно консервативным протоколом: 88,0% против 52,3% соответственно; б) умеренно консервативный протокол (относительные показания), обладающий более высокой чувствительностью в сравнении со строго консервативным: 96,4% против 60,7% соответственно).

4. Разработанные протоколы выбора тактики периоперационного гемостаза обладают сопоставимой прогнозируемой эффективностью (Kruskal-Wallis H-test=1,937; Asymp.sig=0,380) при потенциально меньшем количестве периоперационных рисков. Это обуславливает повышение эффективности и безопасности хирургического лечения детей с ювенильной ангиофибромой без снижения качества жизни пациента и радикальности проводимого лечения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Практические рекомендации включают:

1. С целью повышения качества ранней диагностики ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа и оптимизации маршрутизации пациентов рекомендуется использовать прогностические модели увеличения вероятности необходимости интраоперационной гемотрансфузии и объема интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК с учетом прогностической ценности предикторов и меры их фактического влияния.

2. Эндоваскулярную окклюзионную эмболизацию целесообразно проводить согласно строго (абсолютным) или умеренно (относительным) консервативным показаниям.



3. Строго консервативные (абсолютные) показания к проведению эмболизации основаны на таких предикторах увеличения объема интраоперационной кровопотери, как «стадия IIIb-IVb по Fisch-Andrews (или сопоставимой стадии иной классификации ювенильных ангиофибром)» и/или «наличие деструкции тканями образования большого крыла клиновидно кости». В случае наличия хотя бы одного из описанных предикторов в качестве основной гемостатической меры рекомендуется выполнение эндоваскулярной окклюзионной эмболизации сосудов, кровоснабжающих ювенильную ангиофибром носоглотки и основания черепа; в качестве дополнительной – интраоперационное эндоскопическое клипирование фидерных сосудов до рассечения тканей образования, а также иные вспомогательные гемостатические меры.

4. Умеренно консервативные (относительные) показания к проведению эмболизации основаны на таких предикторах увеличения объема интраоперационной кровопотери, как «деструкция тканями образования большого крыла клиновидной кости» и «объем образования более 20 см<sup>3</sup>». В случае наличия хотя бы одного из этих предикторов в качестве основной гемостатической меры рекомендуется выполнение эндоваскулярной окклюзионной эмболизации сосудов, кровоснабжающих ювенильную ангиофибром, а также дополнительных мер гемостаза.

5. В случае отсутствия вышеописанных предикторов, согласно строго- и умеренно консервативным протоколам (абсолютным и относительным показаниям) выбора тактики гемостаза, рекомендуется проведение удаления ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа без эмболизации, но с обязательным эндоскопическим клипированием фидерных сосудов ювенильной ангиофибромы (преимущественно верхнечелюстной артерии) в качестве основной гемостатической меры; в качестве дополнительной – электрокоагуляционный гемостаз и гемостатические материалы для достижения необходимой степени гемостаза и тампонада носа губчатыми тампонами (в

случае недостижения необходимой степени гемостаза с целью профилактики раннего послеоперационного кровотечения).

6. В качестве прогностической модели необходимости выполнения интраоперационной гемотрансфузии рекомендуется применение на предоперационном этапе модели, включающей такие предикторы, как «деструкция большого крыла клиновидной кости» и «объем образования, см<sup>3</sup>». Использование данной модели особенно актуально для медицинских учреждений, не обладающих собственной станцией переливания крови.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., **Фролов С. В.**, Полев Г. А. Хирургические методы лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2019. – Т. 98. № 4. – С. 205–209.

2. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., Полев Г. А., **Фролов С. В.** Хирургическое лечение ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа // Современные аспекты хирургии головы и шеи: материалы науч.-практ. конф. (Тюмень, 20-21 сентября 2019 г.). – М.: Мир науки, 2019. – С. 50–51.

3. Grachev N. S., Vorozhtsov I. N., **Frolov S. V.**, Polev G. A., Novichkova G. A. The surgical treatment of JNA – 5 years experience // Abstracts of the 1<sup>st</sup> World Congress of Pediatric ENT (Buenos Aires, Argentina, 7-10 April 2019). – Buenos Aires, 2019. – P. 34.

4. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., **Фролов С. В.**, Полев Г. А., Гладько В. В. **Опыт трансназальной эндоскопической хирургии ювенильной ангиофибromы основания черепа и носоглотки без выполнения предоперационной эмболизации // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85. № 4. – С. 85–88.**

5. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., **Фролов С. В.** Наш опыт хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа // Материалы IX Международного Петербургского форума оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 5-7 октября 2020 г.). – СПб., 2020. – С. 12.

6. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., Полев Г. А. **Фролов С. В.** Наш опыт хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания

черепе // Материалы VIII Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 28-31 мая 2020 г.) // Head and neck / Голова и шея. – 2020. – Т. 8. № 4. – С. 86.

7. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., Полев Г. А. **Фролов С. В.** Наш опыт хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа // Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации: сб. материалов I объединенного конгресса НОДГО и РОДО (Москва, 23-25 ноября 2020 г.) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – С. 59–60.

8. **Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., Зябкин И. В., Фролов С. В., Яременко Е. Ю.** Строго консервативные показания к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа – основа алгоритма уменьшения объема интраоперационной кровопотери и профилактики гемотрансфузии // Head and neck / Голова и шея. – 2021. – Т. 9. № 1. – С. 20–34.

### СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЮАН и ОЧ – ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа

ВЧА – верхнечелюстная артерия

ОЭ – отсутствие эмболизации

ПЭ – полная эмболизация

НЭ – неполная эмболизация

NOSE – Nasal obstruction symptom evaluation scale (шкала выраженности симптомов назальной обструкции)

SF-36 – Health status survey (опросник оценки качества жизни)

PCS – Physical Component Summary (суммарный показатель физического компонента качества жизни согласно опроснику SF-36)

MCS – Mental Component Summary (суммарный показатель психологического компонента качества жизни согласно опроснику SF-36)

Подписано в печать: 10.09.2021  
Заказ №18481. Тираж - 150 экз.  
Бумага офсетная. Формат 60х90/16. Объем: 1 авт. лист  
Типография «11-й ФОРМАТ»  
ИНН 7726330900  
115230, Москва, Варшавское ш., 36  
(977) 518-13-77 (499) 788-78-56  
[www.avtoreferat.ru](http://www.avtoreferat.ru)      [riso@mail.ru](mailto:riso@mail.ru)