

Диссертация

На правах рукописи

Горожанина Анастасия Игоревна

Ювенильная оссифицирующая фиброма синоназальной области и верхней челюсти у детей: клиника, диагностика, анализ результатов лечения.

3.1.3. – Оториноларингология

3.1.2. – Челюстно-лицевая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,

Грачев Николай Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор,

Лопатин Андрей Вячеславович

Москва - 2025

Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ	9
1.1 Общие сведения об ювенильной оссифицирующей фиброме.....	11
1.2 Эпидемиология ювенильной оссифицирующей фибромы	13
1.3 Классификация ювенильной оссифицирующей фибромы	14
1.4 Варианты клинического течения ювенильной оссифицирующей фибромы	17
1.5 Лучевая диагностика ювенильной оссифицирующей фибромы	19
1.6 Морфологическая картина ювенильной оссифицирующей фибромы...	20
1.7 Тактика лечения ювенильной оссифицирующей фибромы.....	22
1.8 Данные о комбинированном лечении ювенильной оссифицирующей фибромы	28
1.9 Реконструкция пострезекционных дефектов костей лицевого скелета.	29
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общие сведения.....	37
2.2 Методы обследования пациентов и технология хирургических вмешательств	39
2.2.1 Предоперационное обследование	39
2.2.2 Методика анкетирования пациента или его законного представителя с целью оценки субъективных параметров.....	43
2.2.3. Методика хирургического лечения ювенильной оссифицирующей фибромы.	46
2.2.4 Характеристика применяемых хирургических доступов	48
2.3. Реконструкция пострезекционных дефектов костей лицевого черепа .	56
2.4 Гистологическое исследование.....	62
2.5 Послеоперационный период	63
2.6 Статистическая обработка данных	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ДАННЫХ.....	69
3.1. Характеристика пациентов основного исследования.....	69

3.1.2	Описание жалоб пациентов при поступлении в стационар.....	72
3.1.3	Описание локализации ювенильной оссифицирующей фибромы ..	75
3.1.4	Характеристики лучевой семиотики ювенильной оссифицирующей фибромы	78
3.1.5	Дифференциальная диагностика ювенильной оссифицирующей фибромы	82
3.1.6	Сравнительный межгрупповой анализ характеристик оперативного вмешательства.....	85
3.2	Результаты сравнительного межгруппового анализа интра- и послеоперационной безопасности хирургического лечения	88
3.2.1	Анализ предикторов возникновения клинически значимой интраоперационной кровопотери выше 15% объема циркулирующей крови	88
3.2.2	Сравнительный анализ частоты развития послеоперационных осложнений.....	97
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЦИДИВА.....		109
4.1.	Результаты сравнительного межгруппового анализа эффективности хирургического вмешательства	109
4.2	Анализ частоты развития рецидива.....	115
4.3	Анализ бессобытийной выживаемости пациентов, прогностические факторы развития рецидива.....	123
4.4	Субъективная оценка качества жизни и состояния пациентов	132
4.5.	Алгоритмы хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой	138
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		140
ВЫВОДЫ		147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		149
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ		Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:		151

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКК – аневризмальная костная киста

ВЧ – верхняя челюсть

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДФКП – доброкачественные фиброзно-костные поражения

ККТ – клиническая конечная точка

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСА – наружная сонная артерия

ОНП – околоносовые пазухи

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК – объем циркулирующей крови

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма

ЮПОФ - ювенильная псаммоматозная оссифицирующая фиброма

ЮТОФ - ювенильная трабекулярная оссифицирующая фиброма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) – это редкое малоизученное доброкачественное новообразование, которое относится к группе фиброзно-костных поражений. Заболевание встречается преимущественно в детском возрасте, и, в большинстве случаев, поражает кости лицевого черепа, в том числе распространяется в полость носа, околоносовые пазухи, вовлекает основание черепа [65,73-74].

На сегодняшний день встречаемость и этиология заболевания не изучены. Отсутствие четких эпидемиологических данных, а также публикации немногочисленных серий клинических наблюдений в литературе подчеркивают крайне редкую выявляемость этой нозологической формы и необходимость ее изучения.

Несмотря на доброкачественную природу процесса, в некоторых случаях, ЮОФ характеризуется агрессивным ростом и манифестирует, как правило, уже при большом размере образования, что нередко приводит к появлению стойких симптомов, приводящих к снижению качества жизни и социальной дезадаптации пациентов [65,74,90].

До настоящего времени остается большое количество нерешенных вопросов относительно диагностики и лечения ЮОФ, что обусловлено редкостью и малой освещенностью изучаемого заболевания, а также отсутствием клинических рекомендаций по лечению этих состояний. Наиболее актуальные вопросы – клинко-диагностические особенности и различия между двумя гистологическими типами опухоли (псаммоматозный и трабекулярный), выбор хирургического доступа и объема вмешательства, сроки проведения реконструктивно-восстановительного лечения пострезекционных дефектов. Также следует отметить «междисциплинарность» проблемы, в решении которой принимают участие как оториноларингологи, так и челюстно-лицевые хирургии, нейрохирургии, офтальмологи. Несмотря на существующие публикации, в том числе результаты систематических обзоров,

единого подхода к решению этих вопросов среди специалистов, занимающихся лечением опухолей головы и шеи нет.

Удаление ЮОФ является основным методом лечения на сегодняшний день. Многие авторы склоняются к необходимости радикального хирургического удаления, что связано с высоким риском развития рецидивов (30-58%). Однако, наиболее радикальные методы вмешательств, потенциально ассоциированы с возникновением дефектов костей лицевого скелета, и, как следствие, возникновением функциональных и эстетических нарушений, что требует сложного реконструктивного лечения. В связи с этим, ключевым моментом в изучении ювенильной оссифицирующей фибромы является определение оптимального метода и объема хирургического вмешательства, позволяющего получить удовлетворительный функциональный и эстетический результат с одновременным обеспечением радикальности [65,74,87,90,120].

Цель исследования

Улучшение результатов лечения детей с ювенильной оссифицирующей фибромой синоназальной области и верхней челюсти посредством оптимизации диагностики и хирургического вмешательства на основе проведенного анализа результатов лечения.

Задачи исследования

1. Сравнить клинические и рентгенологические особенности ювенильной оссифицирующей фибромы синоназальной области и верхней челюсти у детей в зависимости от гистологического типа.
2. Провести сравнительный анализ и определить факторы риска неблагоприятных интраоперационных событий (клинически значимая кровопотеря) и послеоперационных осложнений хирургического лечения ювенильной оссифицирующей фибромы.
3. Провести анализ эффективности хирургического лечения на основании результатов общей безрецидивной выживаемости, субъективной оценки

качества жизни и состояния пациентов и определить факторы риска развития рецидива.

4. Выработать критерии дифференциальной диагностики «рецидив / репаративная регенерация кости» по результатам послеоперационной компьютерной томографии.
5. Разработать алгоритмы хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой.

Научная новизна

Впервые в детской отечественной оториноларингологической практике и детской челюстно-лицевой хирургии на основании сравнительного анализа описаны клинико-рентгенологические особенности псаммоматозного и трабекулярного типов ЮОФ синоназальной области и верхней челюсти у детей. В ходе исследования проведен анализ результатов лечения крупной серии клинических наблюдений пациентов детского возраста с редким заболеванием.

Впервые сформулированы рекомендации по предоперационному обследованию, предложены алгоритмы по выбору метода, доступа и объема хирургического вмешательства, а также катamnестического наблюдения в послеоперационном периоде для детей с ювенильной оссифицирующей фибромой.

Разработаны критерии оценки компьютерных томограмм, помогающие дифференцировать признаки рецидива и репаративной регенерации костной ткани в послеоперационной области.

Практическая значимость

Практическая ценность результатов исследования заключается во внедрении алгоритма выбора метода, доступа и объема хирургического лечения, в зависимости от локализации ЮОФ, оценке предикторов рецидива и выявлении критериев КТ-диагностики «рецидив / репаративная регенерация кости»; а также разработке алгоритма наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде на

основании полученных результатов лечения. В работе подробно описаны клинико-диагностические признаки двух гистологических типов малоизученного новообразования и методика выполнения оперативных вмешательств; выявлены предикторы интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК и факторы риска осложнений хирургического лечения.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы доложены на научно-практических конференциях: VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 28 – 31 мая 2020 г.), 1-ой ассамблее «Детская хирургия головы и шеи» (г. Светлогорск, 16-17 сентября 2021г.), Rhinology world congress (Санкт-Петербург, 11-14 июля 2022), XI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Санкт-Петербург, 19-21 июня 2023г.), 2nd congress of international society for clinical physiology & pathology (ISCPP2024) (Москва, 13-15 мая 2024г.), XXIII Российском конгрессе по оториноларингологии «Преображенские чтения. Детская оториноларингология, связь времен, связь специальностей» (Москва, 14 ноября 2024г.). Диссертация апробирована на экспертном совете по хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, (протокол заседания №3 от 26.12.2024 г.).

Внедрение в практику

Результаты проведенной работы внедрены в клиническую работу отделения детской онкологии, хирургии головы и шеи и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ и отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

По результатам исследования опубликовано 5 научных печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в реализации всех этапов научно-исследовательской работы. Автор принимал непосредственное участие при формировании цели и задач исследования, сборе первичных данных, анализе литературы, формировании базы данных, статистической обработке и анализе полученных результатов при написании рукописи. Осуществлял клиническое ведение пациентов, предоперационную подготовку, принимал участие в проведении обследования, хирургического лечения и динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.3. – Оториноларингология и 3.1.2. – Челюстно-лицевая хирургия: в рамках исследования изучаются клиничко-диагностические особенности и результаты лечения новообразования ЛОР-органов и верхней челюсти (ювенильной оссифицирующей фибромы полости носа, околоносовых пазух, основания черепа и верхней челюсти у детей), разрабатываются алгоритмы тактики выбора доступа и объема хирургического вмешательства и катamnестического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

Этическая экспертиза

Аннотация и протокол исследования были рассмотрены Независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ. В ходе заседания было принято решение одобрить проведение диссертационной работы Горожановой А.И (протокол от 28.06.2022 № 5э/2-22).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включает следующие разделы: введение, обзор литературы, характеристика клинических групп и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 57 рисунками и 21 таблицами. Библиографические указатели содержат 125 источников литературы: 46 отечественных и 79 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выбор метода и объема хирургического вмешательства при ювенильной оссифицирующей фиброме синоназальной области необходимо производить исходя из локализации образования, риска развития клинически значимой кровопотери и возможных осложнений.
2. Энуклеация образования с обработкой ложа удаленной опухоли является оптимальным методом первичного хирургического лечения ввиду меньшего процента развития осложнений наряду с высокими показателями продолжительности бессобытийной выживаемости.
3. Рентгенологические признаки патологического образования в послеоперационной полости не могут являться однозначным предиктором рецидива и требуют патоморфологической верификации. Однако, объем подозрительного на рецидив образования в послеоперационной области по данным МСКТ более 2 мл (см³) и плотность образования менее 150 HU могут указывать на потенциальный рецидив заболевания и послужить основанием для проведения second-look оперативного вмешательства.
4. Разработанные алгоритмы выбора метода и объема хирургического вмешательства, нацелены на обеспечение наименьшей инвазивности наряду с радикальностью удаления опухоли.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КЛИНИКО-ДИ- АГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

1.1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЕ

Ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) – это редкое малоизученное доброкачественное фиброзно-костное новообразование, встречающееся преимущественно в детском возрасте. В большинстве случаев опухоль поражает кости лицевого черепа, в том числе распространяется в полость носа, околоносовые пазухи, вовлекает основание черепа и орбиту, что приводит к асимметрии лица, нарушению функции носового дыхания, возможному болевому синдрому [65,74,90]. В связи с редкостью и недостаточным освещением изучаемого заболевания, существуют различные термины, характеризующие это состояние.

Впервые описание псаммоматозного типа ювенильной оссифицирующей фибромы встречается в публикации Benjamins С.Е. (1938), в которой автор определил изучаемое поражение как “остеоид-фиброма с атипичной оссификацией” [56].

Позднее, Gögl Н. (1949) описал два собственных клинических наблюдения заболевания и литературный обзор 10-ти клинических случаев, применив термин «псаммоматозная оссифицирующая фиброма полости носа и придаточных пазух» [81].

Агрессивный характер заболевания, быстрый рост опухоли, с деструкцией прилежащих тканей и ранним дебютом в детском возрасте впервые отметили Johnson L.C. и соавторы (1952), назвав заболевание “ювенильная активная оссифицирующая фиброма” [91].

Основные данные о клиническом течении, диагностике и лечении ювенильной оссифицирующей фибромы (ЮОФ) описаны в ряде публикаций, наиболее ранними из которых являются работы Margo С.Е. (1985), Makek М. и соавт. (1983), Johnson L. и соавт. (1952) и El-Mofty S. и соавт. (2002) [74, 91, 99-100].

В отечественной литературе также имеются работы о клинико-диагностических особенностях и тактике лечения изучаемого заболевания. В обзорной статье Крюкова А.И. и соавт. (2019г.) представлены данные о наиболее часто встречающихся по мнению авторов опухолях и опухолеподобных образованиях синоназальной области у детей. В том числе в работе описаны характеристики ЮОФ [23].

В автореферате диссертационной работы «Фиброзно-костные образования черепа и нижней челюсти у детей: клиника, диагностика, подходы к лечению» Кугушева А.Ю. (2023г.), представлены результаты изучения клинических особенностей и лечения 15 пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой челюстно-лицевой области [24].

К настоящему времени патоморфология новообразования хорошо изучена. В отечественной литературе морфологические особенности ЮОФ и других доброкачественных фиброзно-костных поражений (ДФКП), с которыми необходимо дифференцировать изучаемую опухоль, описаны в ряде научных публикаций Рогожина Д.В. и соавт. [36-37].

ЮОФ представляет собой доброкачественное фиброзно-костное новообразование, поражающее преимущественно кости лицевого скелета черепа.

Основными компонентами опухоли являются:

1. фиброзный - гиперклеточная строма, представленная фибробластоподобными клетками различной формы (овоидные, звездчатые, вытянутые)
2. костный - очаги патологической оссификации (трабекулы, псаммомные тельца, скопления остеоидного и/или цементаподобного матрикса)

Строение и соотношение данных компонентов может быть крайне переменчивым, что, по-видимому, определяет спектр клинических и рентгенологических проявлений заболевания и затрудняет дифференциальную диагностику с другими нозологическими формами из группы ДФКП.

Этиология заболевания на сегодняшний день недостаточно изучена. К возможным причинам относят специфическую генетическую поломку в Xq26 и 2q33 с транслокацией (X;2) при псаммоматозном типе ЮОФ. [74].

В изученной нами литературе, не встречается информация о влиянии травматического или каких-либо других факторов на развитие патологического процесса. Также нет данных о злокачественной трансформации новообразования с течением времени.

1.2 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Встречаемость ЮОФ в популяции в абсолютном значении не изучена. Существует ряд описательных морфологических и клинических работ, которые позволяют косвенно судить о месте этого заболевания в структуре других фиброзно-костных поражений.

Так, в публикации Рогожина Д.В. и соавт. (2014г) было проанализировано 104 случая опухолей и опухолеподобных поражений краниофациальной локализации у детей и подростков, из которых 39,4% (28 случаев) составили доброкачественные фиброзно-костные поражения (ДФКП). В структуре ДФКП, было выделено 3 гистологических диагноза: фиброзная дисплазия встречалась у 16 (57,14%) пациентов, ювенильная оссифицирующая фиброма - у 9 (32,14%), и у 3 пациентов (10,72%) диагноз был интерпретирован как «ДФКП неклассифицируемые». К ограничениям данного исследования можно отнести небольшое количество клинических наблюдений на базе единого лечебно-профилактического учреждения, а также включение не всех нозологических форм, относящихся к группе ДФКП по ряду классификаций [36].

В диссертационной работе «Фиброзно-костные образования черепа и нижней челюсти у детей: клиника, диагностика, подходы к лечению» Кугушева А.Ю. (2023 г.), представлено 266 пациентов детского возраста с доброкачественными процессами, из которых 15 (5,64%) пациентов получали лечение по поводу ювенильной оссифицирующей фибромы (12 пациентов с ЮТОФ и 3 с ЮПОФ) [24].

В публикации группы авторов из Тайланда (2013 г.), из университета Chulalongkorn (г. Бангкок), был проведен ретроспективный анализ медицинской документации за 38-летний период. Из 19308 пациентов, лишь у 207 (около 1%)

пациентов были выявлены ДФКП, согласно классификации всемирной организации здравоохранения 2005 года [53,107]. В частности, в исследование были включены: ювенильная оссифицирующая фиброма, оссифицирующая фиброма, фиброзная дисплазия и костная дисплазия. Среди этих состояний, ЮОФ встречалась редко, ее доля в структуре ДФКП составила 6,4% [107].

Похожий процент встречаемости ЮОФ (4,6%) был представлен в работе Yang X.D. и соавт. в 2020 году. Из 65 пациентов с ДФКП, ювенильная оссифицирующая фиброма встречалась у 3 пациентов, оссифицирующая фиброма у 12, и фиброзная дисплазия у 50 пациентов [125].

Учитывая большую статистическую выборку, можно предположить, что частота выявления ЮОФ среди всех ДФКП составляет приблизительно 5-6%. Всё это еще раз говорит о редкости изучаемого заболевания.

Распространенность ЮОФ по полу значимо не различается [74,85].

1.3 КЛАССИФИКАЦИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

По ряду существующих классификационных схем ювенильную оссифицирующую фиброму принято относить к доброкачественным фиброзно-костным поражениям (ДФКП). Прежде всего такая систематизация обусловлена патоморфологическим признаком, указывающим на наличие костного и фиброзного компонентов опухоли.

ДФКП является гетерогенной группой заболеваний, включающей различающиеся по этиологии и патогенезу процессы: неопластические, диспластические и дегенеративные поражения. В свою очередь, ЮОФ относится к подгруппе новообразований в связи с ее потенциалом к стойкому продолженному росту при радикальном удалении опухоли [36, 85].

Как уже говорилось, ЮОФ подразделяют на трабекулярный и псаммоматозный типы, что обусловлено преимущественно гистологическими различиями в строении костного компонента опухоли.

Существует некоторая путаница в терминологии в связи с тем, что несколько синонимов ранее использовалось для обозначения ЮОФ, таких как «ювенильная активная оссифицирующая фиброма» и «ювенильная агрессивная оссифицирующая фиброма», а также существует отдельная нозологическая форма - «оссифицирующая фиброма (ОФ)», которая может обозначаться как «цементно-оссифицирующая фиброма»; «конвенциональная оссифицирующая фиброма»; «центральная оссифицирующая фиброма»; «цементирующая фиброма»; «периодонтома».

На сложность терминологии указывает Desai R.S. et al. (2021г.) в письме к редакции журнала The Oral Oncology. В публикации группа авторов из Индии обращает внимание на отсутствие четких критериев для дифференцировки цементно-оссифицирующей фибромы (ЦОФ) и ювенильной оссифицирующей фибромы. Авторы предлагают относить ЦОФ только к поражениям периодонтальной области и отмечают, что данное заболевание встречается чаще у пациентов 3-4 декад жизни, преимущественно у женщин. ЮОФ в свою очередь предлагают относить к неодонтогенным поражениям, которые встречаются у детей. Также авторы отмечают важность пересмотра в будущих классификациях необходимости применения термина «ювенильный» на основании изучения особенностей клинического течения и молекулярно-генетической природы заболевания и выявления/невывявления значимых различий у детей и взрослых [69].

Одной из наиболее полных и последних классификаций является классификация фиброзно-костных поражений Eversole R., предложенная в 2008 году, в структуре которой ЮОФ отнесена к подгруппе «неопластических поражений» [76]:

I. Дисплазии костей

1. Фиброзная дисплазия (монооссальная и полиоссальная формы)
2. Деформирующий остеоит
3. Педжетоидная врожденная костная дисплазия
4. Сегментарная одонтомаксиллярная дисплазия

II. Цементно-костные дисплазии

1. Фокальная цементно-костная дисплазия
2. Прогрессирующая цементно-костная дисплазия

III. Воспалительные/реактивные процессы

1. Фокально-склерозирующий остеомиелит
2. Диффузно-склерозирующий остеомиелит
3. Пролиферирующий периостит

IV. Метаболическая болезнь: гиперпаратиреозидизм

V. Неопластические поражения (оссифицирующие фибромы)

1. Оссифицирующая фиброма неклассифицируемая
2. Ювенильная оссифицирующая фиброма (псаммоматозный и трабекулярный тип)
3. Синдром поражения челюстей при гиперпаратиреозидизме

В последней из существующих классификаций одонтогенных и челюстно-лицевых опухолей, разработанной Всемирной Организацией Здравоохранения (2017г.), ЮОФ отнесена к группе «фиброзно-костных и остеохондроматозных поражений» [53,75].

Классификация одонтогенных и челюстно-лицевых опухолей Всемирной Организации Здравоохранения 2017 (WHO Classification of odontogenic and maxillofacial bone tumours 2017):

Фиброзно-костные и остеохондроматозные поражения:

- Оссифицирующая фиброма
- Семейная гигантоклеточная цементома
- Цементно-костная дисплазия
- Фиброзная дисплазия

- Остеохондрома

Гигантоклеточные поражения и костные кисты:

- Центральная и периферическая гигантоклеточная гранулема

- Херувизм

- Аневризмальная костная киста

- Простая костная киста

1.4 ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Как уже говорилось, ювенильная оссифицирующая фиброма – это новообразование, которое преимущественно поражает кости лицевого скелета и/или основания черепа, зачастую распространяется в полость носа, околоносовые пазухи, полость рта, глазницу, полость черепа. Однако, также существуют описания ЮОФ с вовлечением костей свода черепа и экстракраниальной локализации – позвоночника, лучевой и пяточной костей, что встречается значительно реже [63,68,108,110]. Отдельный интерес представляет синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти как отдельная форма заболевания, при которой могут встречаться ЮОФ одновременно верхней и нижней челюстей [39, 50, 72, 124].

В большинстве случаев заболевание (ЮОФ) протекает бессимптомно на ранних стадиях развития, в связи с безболезненным экспансивным характером роста опухоли. Первые жалобы у пациентов, как правило, появляются, когда образование достигает уже крупных размеров. В среднем на период от первых клинических проявлений до обращения пациентов за медицинской помощью приходится около 1-2 месяцев, в связи с чем, течение заболевания может напоминать достаточно быстро развивающийся злокачественный процесс. Наиболее частой жалобой, по данным литературы, является асимметрия лица за счет безболезненного выбухания в области глаза, щеки, десны и/или неба [65,74]. Между локализацией патологического процесса и клиническими проявлениями заметна достаточно четкая связь: при распространении ЮОФ в полость носа пациенты отмечают преимущественно

одностороннее затруднение носового дыхания и выделения из носа, при вовлечении орбиты - появляется экзофтальм. В случае поражения тела верхней челюсти пациенты жалуются на взбухание щеки, а при вовлечении альвеолярного и/или небного отростков верхней челюсти – на пролабирование образования в области десны и/или твердого неба, а также может отмечаться смещение (57%) и резорбция корней зубов (6-7%) [65].

По данным ряда работ, помимо гистологических различий существуют клинико-рентгенологические особенности двух типов ювенильной оссифицирующей фибромы. Так, средний возраст манифестации заболевания у пациентов с ювенильной псаммоматозной оссифицирующей фибромой (ЮПОФ) по данным систематического обзора Chrcanovic B. R. и соавт. (2020 г.), всегда выше и составляет $18,9 \pm 12$ лет, а у пациентов с ювенильной трабекулярной оссифицирующей фибромой (ЮТОФ) – $11,5 \pm 6$ лет [65, 74]. Следует отметить, что заболевание может встречаться в любом возрасте, существуют описания клинических наблюдений ЮОФ начиная с возраста 3 месяцев жизни, и несмотря на характерный детский и молодой возраст дебюта заболевания, встречаются описания ЮПОФ во взрослом, и редко - пожилом возрасте [60,62,65,77]. В исследовании Wenig B. и соавт. (1995г.), описано 7 клинических случаев ЮПОФ, из которых было 3 пациента детского возраста (5, 7, 8 лет) и 4 взрослых пациента (33, 34, 39, 54 года), что подчеркивает встречаемость псаммоматозного типа ЮОФ у пациентов разных возрастных групп и подтверждает сложности в терминологии [123].

Клинически, для ЮПОФ характерна тенденция к расположению опухоли в области пазух носа, глазницы и основания черепа, в то время как ЮТОФ преимущественно поражает челюсти, несколько чаще – верхнюю [74].

Однако, по мнению Chrcanovic B. R. и соавт. отличительные признаки двух типов ювенильной оссифицирующей фибромы по локализации не всегда четко дифференцируются. Так, при сравнении ЮТОФ и ЮПОФ в крупном систематическом обзоре 2019 года, в котором было проанализировано 405 случаев ЮОФ, поражение верхней и нижней челюстей встречалось примерно с равной частотой у пациентов с ЮТОФ и ЮПОФ (по 131 пациенту в каждой группе), но

поражение синоназальной области, орбиты и основания черепа отмечалось преимущественно у пациентов с ЮПОФ (131 пациент с ЮПОФ против 12 с ЮТОФ) [65].

Также в исследовании был выявлен более короткий период от появления первых клинических проявлений до проведения лечения у пациентов с трабекулярным типом [65]. Данная особенность может быть связана с тем, что агрессивный быстрый рост ассоциируют с трабекулярным типом ЮОФ, обширным поражением верхней челюсти и дебютом в раннем детском возрасте по мнению El-Mofty S. и соавт. (2002) [74].

В крупных исследуемых сериях распространенность псаммоматозного типа ЮОФ превалирует над трабекулярным [65, 74].

1.5 ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Лучевая семиотика ювенильной оссифицирующей фибромы имеет важное диагностическое значение для установления корректного диагноза. Учитывая поражение костной ткани, на первый план выходит рентгенологическая оценка на основании компьютерной томографии. По данным КТ опухоль зачастую представлена сферическим солидным образованием неоднородной структуры, имеющим четкие границы с окружающими тканями. Плотность (радиоденсивность) ЮОФ обычно ниже, чем у нормальной кости за счет наличия фиброзного компонента. Также радиоденсивность опухоли в значительной степени варьирует, что обусловлено различным соотношением костной и фиброзной составляющих. К характерным рентгенологическим признакам относится костный гиперденсивный ободок по периферии опухолевого узла, а также в толще образования могут содержаться гиперденсивные включения, представленные кальцифицированной тканью, либо гиподенсивные кистоподобные зоны (в т.ч. вторичные аневризмальные костные кисты) [2, 21-22, 40, 55, 74, 93, 95, 104-105].

Изучение рентгенологических особенностей ЮОФ представлено в работе Owosho A.A. (2014г.), в которой авторы провели анализ снимков 12 пациентов (8 – ЮПОФ, 4 - ЮТОФ) и выделили следующие характерные признаки. Для псаммоматозного типа описано 3 варианта КТ-картины: изменение по типу «матового стекла» с внешней «мантией» и рентгенпрозрачным центром, единичный пристеночный узел или полностью гомогенный по радиоденсивности очаг. У всех пациентов с трабекулярным типом в изучаемой серии опухоль была преимущественно рентгенпрозрачной с хаотично расположенными кальцификатами [104]. Симптом «матового стекла» отсутствовал при ЮТОФ. Однако, вышеуказанные особенности являются достаточно субъективными, в связи с чем представляется сложным выделить четкие дифференциальные КТ-признаки двух типов ювенильной оссифицирующей фибромы, так как нет единого мнения, основанного на анализе крупной серии наблюдений.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на T1-взвешенном изображении (ВИ) опухолевый компонент обычно представлен изоинтенсивным сигналом по отношению к мышцам, на T2-ВИ – гипо – или изоинтенсивным сигналом. После введения контрастного препарата отмечается небольшое гомогенное усиление сигнала от опухоли [95].

Таким образом, золотым стандартом диагностики ЮОФ является компьютерная томография, позволяющая выявить характерные рентгенологические признаки, оценить поражение костной ткани, структуру опухоли и ее распространенность. МРТ является дополнительным методом, который рекомендовано проводить для оценки состояния мягкотканых структур, таких как головной мозг и содержимое орбиты, при обширном распространении опухоли.

1.6 МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Гистологическая картина ЮОФ играет ключевую роль, однако заключительная верификация диагноза всегда должна включать совокупную оценку клиниче-

ских, рентгенологических и морфологических данных. Это обусловлено значительным гистологическим сходством заболеваний из группы доброкачественных фиброзно-костных поражений (ДФКП), которые представлены двумя основными компонентами – костным и фиброзным в различных пропорциях и сочетаниях. Так, при ЮОФ костный компонент обычно включает псаммомные тельца и/или более крупные сферические скопления остеоидного и/или цементоподобного матрикса (псаммоматозный тип) или нечетко ограниченные трабекулы, хаотично расположенные в пространстве (трабекулярный тип). При этом, трабекулы по периферии могут быть окружены скоплением остеобластов. Фиброзный компонент в свою очередь содержит вытянутые, овоидные и/или звездчатые фибробластоподобные клетки, без признаков атипии. Митотическая активность достоверно не определяется, либо низкая в большинстве полей зрения. В некоторых случаях встречаются небольшие кластеры гигантских многоядерных клеток при обоих типах ЮОФ, а также депозиты гемосидерина. Как и во многих первичных костных новообразованиях, могут встречаться кистозные участки (вторичные аневризмальные костные кисты). В зависимости от распределения вышеописанных компонентов зависит структура и радиоденсивность опухоли. В периферических отделах можно наблюдать участки реактивного остеогенеза. Обычно сочетания псаммоматозного и трабекулярного паттерна не наблюдается в рамках одного поражения. Также важной диагностической особенностью ЮОФ является наличие четкой границы с прилежащими тканями при макро- и микроскопическом исследовании [36-37,85-86,101-102,109].

Иммуногистохимическая диагностика является лишь дополнительным методом исследования ДФКП у детей. В некоторых случаях может выявляться фокальная позитивная реакция с антителом к SMA на клетках фиброзного компонента. Следует отметить, что экспрессия GNAS характерна только для случаев фиброзной дисплазии и не выявляется при ЮОФ [102, 109]. В спорадических случаях оссифицирующей фибромы была выявлена мутация CDC73 (HRPT2). Множественные

оссифицирующие фибромы могут быть ассоциированы с синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти [72]. Описания злокачественной трансформации ЮОФ по данным литературы не встречается [39, 74].

Дифференциальная диагностика ювенильной оссифицирующей фибромы по морфологическим признакам должна прежде всего проводиться с фиброзной дисплазией, десмопластической фибромой, псаммоматозной менингиомой и остеосаркомой с низким потенциалом злокачественности (low-grade) [37].

1.7 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Методом выбора лечения ЮОФ на сегодняшний день принято считать радикальное удаление опухоли, что обусловлено прежде всего высоким риском рецидива (30-58%) и местным агрессивным ростом опухоли [65]. Однако, радикальное хирургическое лечение ЮОФ зачастую технически сложно выполнить в связи с обширным распространением образования, вовлечением таких анатомических структур как основание черепа, орбита, альвеолярный отросток челюсти, каналы крупных сосудов и черепно-мозговых нервов. Таким образом лечение, сводится к достижению оптимального баланса между эффективностью вмешательства, и, в тоже время, минимизацией рисков функциональных и эстетических нарушений, что особенно актуально в педиатрической практике. В связи с вышеуказанным, на сегодняшний день наблюдается тенденция к смещению хирургических подходов от открытых наружных доступов к эндоскопическим, в случае поражения опухолью синоназальной области и основания черепа; а также от наружных трансфациальных доступов к внутриротовым - при поражении верхней челюсти и прилежащих анатомических областей. Chrcanovic V. R. и соавт. в крупном систематическом обзоре 2019г. рекомендуют применять первым этапом хирургического лечения варианты «консервативной хирургии» с целью предотвращения инвалидизирующих последствий, а более радикальные хирургические вмешательства применять в случае рецидивов новообразования и при гигантских опухолях [65].

Несмотря на большое количество публикаций, освещающих ЮОФ кра-ниофациальной локализации, большинство из них представлены в виде описания клинических наблюдений единичных случаев, что не дает возможности получить исчерпывающую информацию по подходам к лечению изучаемого заболевания [47-49,51-52,54,57,59,61,64,70,71,77-80,82-83,88,92,94,96-98,103,106,111,113,118,122]. Также встречаются публикации, в которых описаны небольшие серии клинических наблюдений, однако зачастую ограниченные определенной локализацией ЮОФ: поражение челюстей, интракраниальные опухоли, поражения глазницы или изолированно синоназальные формы, что не отражает общую картину заболевания, которое нередко поражает как синоназальную область и основание черепа, так и верхнюю челюсть, и может встречаться в практике врача оториноларинголога [66, 87, 100, 112, 119-120].

К наиболее ранним обзорным публикациям следует отнести работу El-Mofty S. и соавт. (2002г.), в которой представлен опыт лечения 6 пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой, двоим из которых проводилось радикальное хирургическое вмешательство, без признаков развития рецидива через 1 год и 7 лет наблюдения [74]. Также в исследовании авторы объединили и представили ранее опубликованные серии клинических наблюдений в виде таблиц и описали клинические особенности ЮОФ, проанализированные в более ранних публикациях Makek M. и соавт (1983г.). и Johnson L. и соавт. (1991г.), которых нет в открытом доступе [90,99].

В публикациях последних лет представлено широкое применение современных малоинвазивных техник, в частности трансназального эндоскопического доступа для лечения ЮОФ синоназальной области и основания черепа [66,71,120].

Так, в работе Wang M. и соавт. (2017г.) подробно описаны технические особенности и результаты эндоскопического хирургического лечения, проведенного 11 пациентам с ЮОФ вышеуказанной локализации с использованием КТ-навигационной системы. В случае невозможности обнаружения анатомических ориентиров, авторы рекомендуют применять навигационную систему для поиска важных ана-

томических структур – основания черепа, бумажной пластинки орбиты, зрительного канала и оценки краев образования. При вовлечении канала внутренней сонной артерии рекомендуется производить частичное удаление с оставлением фрагмента образования, интимно прилежащего к сосуду, во избежание риска развития массивной интраоперационной кровопотери. Но в целом авторы отмечают, что опухоль достаточно хорошо отделялась от структур орбиты и твердой мозговой оболочки. Также из особенностей отмечено повышенное кровотечение из ткани опухолевого компонента во время операции и рекомендовано перед удалением вводить в строму опухоли биопротеиновый гель (характеристики не указаны), использовать костный воск и фибрин-содержащие местные гемостатические материалы. После резекции большей части опухоли, кровотечение уменьшается. В работе представлен хороший результат относительно эффективности хирургического лечения: только у 1 пациента (9,1%) из 11 был зафиксирован рецидив через 15 мес. На основании полученных результатов авторы предлагают выполнять максимальный объём удаления ЮОФ для предотвращения рецидивов. Однако, следует обратить внимание на небольшой средний срок катамнестического наблюдения в работе – 25,8 месяцев [120].

Лечение ЮОФ полости носа и околоносовых пазух эндоскопическим методом также представили Ciniglio A.M. и соавт. (2015), однако авторы получили значительно отличающийся от вышеуказанной работы результат – рецидив развивался в 50% случаев после нерадикального удаления опухоли, связанного с ее обширным распространением в область глазницы и/или основания черепа. После субтотального удаления был отмечен быстрый рост остаточного компонента (1 мм в месяц), что послужило показанием для проведения повторного радикального вмешательства с применением транскраниального доступа, после которого рецидивов не отмечалось. Интересным представляются ограничения к использованию трансназального эндоскопического доступа при лечении ЮОФ, выявленные авторами на основании своего опыта. К последним относятся: распространение опухоли на переднюю стенку верхнечелюстной и лобной пазух, в супраорбитальную область и выше канала зрительного нерва [66]. В работе описан один клинический пример

ЮПОФ основания черепа и орбиты, содержащей в структуре опухоли вторичную аневризмальную костную кисту. Биопсия образования сопровождалась выраженным кровотечением (1500 мл), в связи с чем было принято решение о проведении предоперационной ангиографии с эмболизацией сосудов, питающих опухоль, из системы наружной сонной артерии (НСА), в результате которой возникла односторонняя потеря зрения. Авторы связывают данное осложнение с эмболией центральной артерии сетчатки адгезивным материалом через анастомозы НСА с глазной артерией и не рекомендуют проводить эмболизацию сосудов новообразований основания черепа и орбиты.

В целом, за последние 20 лет произошло стремительное развитие эндоскопической трансназальной хирургии, в том числе в лечении опухолей синоназальной области и основания черепа как в отечественной, так и в мировой оториноларингологической и онкологической практике. Множество работ посвящено не только непосредственно хирургическому лечению новообразований, но также и возможным осложнениям трансназальной хирургии и способам их коррекции. Большое количество работ посвящено юношеской ангиофибrome носоглотки и основания черепа у детей, доброкачественному новообразованию, которое также поражает ЛОР-органы и основание черепа, может распространяться в полость черепа и орбиты. Данные научные труды представляют крайне важную информацию, так как лечение заболевания, как и при ювенильной оссифицирующей фибrome, во многом определяется подходами к хирургическому лечению и его особенностям в педиатрической практике [1,4,9-10,13-14,17,20,23,27-29,38,41,43-46].

Не менее важным аспектом в лечении таких больных является организация медицинской помощи, развитие концепции о необходимости применения мультидисциплинарного подхода для лечения больных с опухолями головы и шеи и использования всех современных хирургических методик и технического оснащения операционной для достижения наилучшего результата лечения (эндоскопическая и микрохирургическая техника, эмболизация сосудов опухоли, КТ-навигационная система, нейрофизиологический мониторинг и др.) [7,10,12,15-16,18-19,31,33,42].

Наряду с костями, образующими стенки полости носа и ОНП, ювенильная оссифицирующая фиброма зачастую поражает челюсти.

Так, в публикации серии клинических наблюдений Han J. и соавт. (2015г.) представлен опыт лечения 15 пациентов с ЮОФ челюстно-лицевой области. Доля рецидивов в исследовании составила 40%. При первичном хирургическом лечении 6 больным было выполнено радикальное удаление опухоли, а в 9 случаях проведены варианты «консервативной хирургии»: энуклеация образования или кюретаж. В группе радикального лечения не было выявлено рецидивов, в отличие от группы частичного удаления, в которой у 6 из 9 пациентов (66,7%) был зафиксирован рецидив. Пяти пациентам из данной группы выполнялось повторное хирургическое вмешательство с целью радикального удаления опухоли с последующей реконструкцией пострезекционного дефекта. В одном клиническом наблюдении после выполнения кюретажа ЮОФ у пациента отмечался быстрый рост опухоли, что потребовало радикального лечения, и авторы пришли к выводу, что в случае быстрого деструктивного роста опухоли, при наличии боли и признаков деструкции зубов, радикальное лечение предпочтительнее выполнять первым этапом. Однако, критерии быстрого роста опухоли не указаны. Также в работе рекомендуется выполнять радикальное лечение в случае рецидивов ЮОФ. С другой стороны, в работе есть описание успешного случая энуклеации опухоли нижней челюсти без поражения кортикальной пластинки, у которого не выявлено признаков рецидива через 38 месяцев. Таким образом, авторы делают вывод о том, что, учитывая отсутствие данных о малигнизации ЮОФ, при стабилизации процесса и отсутствии признаков продолженного роста, возможна тактика длительного динамического наблюдения [87].

Данные факты отражают необходимость в дифференцированном подходе к лечению.

Ценностью работы Han J. и соавт. также являются выводы и рекомендации относительно времени и особенностей проведения реконструктивно-восстановительного этапа лечения, что отражено лишь в единичных публикациях. Информация по данному вопросу будет представлена в подпункте 1.9 первой главы.

В исследовании Wang K. и соавт. (2019г.) представлен нейрохирургический взгляд на проблему лечения ЮПОФ синоназальной области и основания черепа у 23 пациентов, с применением транскраниального (73,6%) и трансназального эндоскопического доступов (26,4%). В работе отмечено, что опухоль в некоторых случаях имела сложную локализацию, вовлечение твердой мозговой оболочки (инtradуральный компонент) встречалось у 43,5% (n=19) пациентов. Тем не менее, в 62,5% случаев удалось добиться максимального удаления образования (gross total resection). Доля рецидивов в исследовании была небольшой и составила 13,6% при среднем периоде наблюдения $66,1 \pm 36,1$ месяцев. Однако, при оценке рецидивов (3 случая), отмечен один летальный исход без подробного описания причины. Данный пример является критически важным так как несмотря на обширное распространение образования, опухоль является доброкачественной, поэтому анализ таких случаев должен быть представлен более подробно [119].

В одной из наиболее ранних работ, посвященных синоназальной псаммоматозной оссифицирующей фиброме, В. Wenig и соавт. (1995) описали серию из 7 клинических наблюдений. Радикальное хирургическое лечение было проведено 6 пациентам и в одном случае выполнена резекция опухоли в связи с риском развития деформации лица. У данного пациента авторы отметили стабилизацию процесса, отсутствие признаков роста остаточного компонента образования в течение 6-летнего срока наблюдения. В группе радикального лечения у большинства пациентов (n=5) не было отмечено рецидивов и у одного пациента был выявлен рецидив через 4 месяца после операции. Этому больному проведено повторное удаление опухоли, впоследствии безрецидивный период наблюдения составил 7 лет. Из хирургических доступов были применены следующие: краниофациальная резекция у 2 пациентов с распространением образования в переднюю черепную ямку, трансфациальный (латеральная ринотомия) у одного пациента, в связи с обширным поражением синоназальной области. В остальных случаях, при хорошо отграниченных образованиях указывается применение эндоскопического доступа и наружного доступа с синусэктомией [123].

На сегодняшний день одной из наиболее объемных и информативных работ является систематический обзор 2019г., в котором Chrcanovic B. R. и соавт. проанализировали 184 публикации, включающие 405 случаев ЮОФ челюстей и синоназальной области. В исследовании подробно описаны клинические и рентгенологические особенности двух типов ЮОФ и их сравнение, а также представлены результаты анализа хирургического лечения в зависимости от объема (степени радикальности) вмешательств. Так, авторы подразделили варианты операций, для каждого из которых оценили средний процент рецидива: сегментарная резекция - 0% рецидивов, краевая резекция - 3,6%, комбинированная энуклеация (энуклеация с последующей остеотомией ложа опухоли бором или кюретажем) – 16,7%, энуклеация – 39,7%, кюретаж – 50%, частичное удаление с целью декомпрессии или эстетической коррекции – 100%. Таким образом, авторы пришли к выводу, что наиболее радикальные методы (сегментарная и краевая резекции) могут привести к выраженной деформации лица и функциональным нарушениям, а энуклеация и кюретаж показывают низкую эффективность лечения (высокий процент развития рецидива). Поэтому предпочтением для первичного лечения может являться вариант комбинированной энуклеации. К ограничениям обзора авторы относят ретроспективный характер исследования, отсутствие возможности получить дополнительную исчерпывающую информацию по данным КТ и морфологического исследования по некоторым пациентам, а также небольшой срок наблюдения [65].

Для наглядности данные, демонстрирующие наиболее крупные и информативные серии клинических наблюдений и результатов лечения ЮОФ сведены в таблицу 1, которая представлена в конце главы 1.

1.8 ДАННЫЕ О КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРИУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Данные о применении химио- и/или лучевой терапии (ЛТ) для лечения ЮОФ практически не встречаются в литературе. В публикации Strickler и соавт. (2017г.) описан опыт применения адьювантной лучевой терапии пациенту с ЮОФ верхней челюсти после выполнения радикальной резекции с реконструкцией

верхней челюсти свободным малоберцовым лоскутом в суммарной дозе 50,4 Гр. После проведения лечения (7 мес. после операции и 10 мес. после лучевой терапии) у пациента не выявлено признаков рецидива по данным КТ, на основании чего авторы рекомендуют проводить ЛТ с целью улучшения локального контроля после проведения хирургического вмешательства, в тех случаях, когда повторные вмешательства могут приводить к инвалидизации пациента [115]. Однако, вывод основан на одном клиническом наблюдении, с применением «высокорадикального» хирургического метода, с коротким сроком наблюдения и без оценки возможных осложнений лучевой терапии, в том числе со стороны трансплантированного лоскута, что ставит под сомнение его применение в рутинной практике и требует дальнейшего изучения.

1.9 РЕКОНСТРУКЦИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА

Выбор наиболее радикального метода хирургического лечения зачастую ассоциирован с формированием костных пострезекционных дефектов лицевого скелета и развитием функциональных нарушений, что требует последующих восстановительных операций. Современные возможности позволяют выполнять сложные реконструктивно-восстановительные вмешательства с использованием широкого спектра материалов и трансплантатов, а также различных хирургических техник. Однако, по данным работы В. R. Chrcanovic и соавт., реконструкция дефекта челюсти лоскутом после сегментарной резекции или фиксация при помощи реконструктивной пластины применялось лишь в половине случаев [65]. Отсутствие обязательного выполнения последующей реконструкции можно объяснить следующими причинами: сложность техники реконструктивно-восстановительных вмешательств предъявляет высокие требования как к самому хирургу, так и к операционному оснащению. Так, для трансплантации некоторых видов аутографтов существует необходимость наложения сосудистых микроанастомозов для обеспечения естественного кровоснабжения и приживления лоскута, профилактики его резорбции.

Также следует отметить отсутствие единого подхода относительно оптимального времени проведения реконструктивно-восстановительного этапа. В исследовании В. R. Chrcanovic (2019г.) авторы не рекомендуют выполнять одномоментное удаление опухоли и восстановление дефекта в связи с высоким риском развития рецидива в течении первого года после хирургического лечения (56,5%). Напротив, J.Nan и соавт. (2015г.) отмечают возможность выполнения реконструкции челюсти как одномоментно после радикального хирургического лечения, так и отсрочено, вторым этапом. Однако, на основании полученного опыта, дают высокую оценку результатам одномоментного способа реконструкции. Девяти пациентам реконструкция выполнялась сразу после удаления опухоли, у всех пациентов был восстановлен внешний вид и не было выявлено рецидивов за период наблюдения, который в среднем составил 66,3 месяцев. Во всех случаях для реконструкции применялись аутотрансплантаты: свободный реваскуляризированный малоберцовый лоскут у 5 пациентов, свободный трансплантат из подвздошного гребня - у 3, и трансплантат из реберного хряща у 1 пациента. Авторы отмечают, что анатомия верхней челюсти ассоциирована с большими техническими трудностями при выполнении радикального удаления ЮОФ и это приводит к более частым рецидивам и сложности выполнения реконструкции. В описанной группе большинству пациентов (8/9) проводилась реконструкция дефекта нижней челюсти, и только одному пациенту (1/9) - реконструкция верхней челюсти свободным реваскуляризированным малоберцовым трансплантатом [87].

Применение лоскута малоберцовой кости зарекомендовало себя как ценный метод, активно применяющийся в реконструктивной хирургии и в настоящее время считается «золотым стандартом» для устранения дефектов нижней челюсти [89, 116-117].

В отечественной литературе также представлен большой опыт реконструктивно-восстановительного лечения дефектов челюстно-лицевой области при помощи микрохирургических методов, в том числе с применением реваскуляризованного малоберцового лоскута для реконструкции нижней челюсти у взрослых и детей [3,5-6,8,11,24,32,34-35,38].

Менее разработанным представляется решение проблемы замещения дефектов верхней челюсти, что обусловлено сложной трехмерной анатомией дефекта, большей удаленностью дефекта от реципиентных сосудов шеи, необходимостью разграничения полости носа и рта а также необходимостью реконструкции нижней стенки орбиты и альвеолярного отростка челюсти [5,67]. В процессе поиска оптимального метода реконструкции были опубликованы работы по использованию разных видов костных лоскутов, включая малоберцовый, подвздошный, реберный, лучевой и лопаточный при реконструкции верхней челюсти у взрослых. Однако, к настоящему времени нет единого стандартного хирургического подхода, а тактика индивидуальна и опирается на опыт хирургической бригады и оснащенность лечебного учреждения. Совсем мало работ посвящено проблеме реконструкции сложных дефектов челюсти у детей [3,6,35,58]. В педиатрической практике особенно актуально учитывать вопросы функциональной и социальной реабилитации пациентов. К преимуществам костных реваскуляризированных аутотрансплантатов следует отнести возможность проведения впоследствии дентальной реабилитации (имплантации зубов), а также адаптацию лоскута к реципиентному ложу, меньший процент его отторжения.

Вопрос о сроках и регулярности динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде также скудно освещен по данным мировой литературы. В исследовании Wang M. и соавт. рекомендуют выполнять компьютерную томографию в послеоперационном периоде по следующей схеме: через 3, 6 и 12 месяцев, далее – 1 раз в год. При выявлении признаков рецидива/продолженного роста опухоли незначительных размеров, авторы допускают проведение дальнейшего наблюдения, с оценкой динамики роста образования [120].

Особенно актуальным вопросом, на наш взгляд, является диагностика рецидивов ЮОФ по данным компьютерной томографии, выполняемой при катанестическом наблюдении пациентов. Принимая во внимание, фиброзно-костную природу новообразования, следует отметить, что оперативное лечение является хирургической травмой, которая сопровождается явлениями репаративной

регенерации костной ткани в послеоперационной области. В свою очередь признаки неоостеогенеза, по данным КТ могут напоминать подозрительное в отношении рецидива образование, и требовать принятия решения о необходимости second-look оперативного вмешательства.

Особенности и процессы репаративной регенерации костной ткани описаны во множестве научных публикаций, однако в изученной нами литературе не встречались работы, демонстрирующие оценку характеристик рецидивов ЮОФ по данным компьютерной томографии.

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений и методов лечения в крупных сериях наблюдений пациентов с ЮОФ.

Автор	Год	Количество случаев	Медиана возраста, лет	Локализация	Клиническое проявление	Тип ЮОФ	Лечение	Рецидив	Средний межрецидивный период, мес	Период наблюдения, мес	Реконструкция (пластика) дефекта	Средний размер опухоли, см	Осложнения лечения
Wang K. [119]	2019	23	30,5	СНО+ОЧ – 19; СЧ – 4	34,8% – ГБ; 21,7% – ЗН; 13% – АЛ; 8,7% – аносмия; 4,3% - Э	23 ЮПОФ	ТКД – 17; ЭР – 6; Р – 15; НР – 8	Рец. – 3 (13,6%)	13	66,1	23 - ОЧ	-	нет
Wang M. [120]	2017	11	11,8	НЧ – 9; ВЧ – 6 (3 ВЧ+СНО)	63,6% - Э; 36,4% - ЗНД; 27,3% - ГБ	11 ЮПОФ	ЭР – 11	Рец. – 1 (9,1%)	15	25,8	1 - ОЧ	3,7	нет
Han J. [87]	2015	15	10,9	СНО – 1, СНО+О – 1; СНО+ОЧ – 3; СНО+ОЧ +О – 1	60% – АЛ (медленный рост, безболезненное); 40% – АЛ, в т.ч. встречалась боль, диплопия, ЗНД, быстрый рост	10 ЮТОФ и 5 ЮПОФ	НР – 9; Р – 6	При Р лечении – не было рецидивов	17,1	66,3	9 – ВЧ или НЧ	-	-

Продолжение таблицы 1

El-Mofty [74]	2002	6	3-53; ЮПОФ (15-53), ЮТОФ (3-23)	НЧ – 3; ВЧ – 1; СНО – 1; СЧ – 1	Подробно не описано. Встречались: ЗНД, АЛ	3 ЮТОФ и 3 ЮПОФ	Р – 2, НР – 2, Б – 2	Рец. – 4/6 (66,7%)	-	27,8 (7-84)	1 ВЧ	От 3х3 см до 4х6 см	нет
Wenig B. [123]	1995	7	33 (5-54)	СНО	Э – 1, ХРС – 2, ГБ – 3, ЗНД – 4	7 ЮПОФ	Р – 6, НР – 1		-	49,7 (6-84)	-	-	-
Appiani M. [66]	2015	6	25 (12-46)	СНО	ЗНД+Э – 2; ЗНД – 1; ГБ – 1; БС – 2	5 ЮПОФ и 1 ЮТОФ	Р – 3; НР – 3	50%	-	27 (6-72)	-	4,35	НЛ – 2; ДЦ – 1; синусит – 1; потеря зрения – 1

Примечание

Клинические проявления: АЛ – асимметрия лица, БС – без симптомов, ГБ – головная боль, ДЦ – дакриоцистит, ЗНД – затруднение носового дыхания, ЗН – зрительные нарушения,

НЛ - назальная ликворея, ОК – остаточный компонент, Рец - рецидив, ХРС – хронический риносинусит, Э – экзофтальм;

Локализация: ВЧ – верхняя челюсть, НЧ – нижняя челюсть, О – орбита, ОЧ – основание черепа, СНО – синоназальная область, СЧ – свод черепа;

Лечение: Б – биопсия, НР – нерадикальное удаление, Р – радикальное удаление, ТКД – транскраниальный доступ, ЭР – эндоскопическое радикальное.

Таким образом, по данным большинства приведенных работ можно заключить, что ювенильная оссифицирующая фиброма – это редкое фиброзно-костное новообразование, которое поражает преимущественно синоназальную и челюстно-лицевую области, наиболее часто встречается в возрасте около 10 лет. Псаммоматозный тип встречается чаще у детей более старшей возрастной группы (>15 лет), чем трабекулярный. Также отмечается тенденция относительно локализации ЮПОФ в синоназальной области и основания черепа, ЮТОФ - в области челюстей, чаще верхней.

Несмотря на большое количество публикаций, они описывают либо единичные случаи успешного лечения, либо небольшие по числу пациентов группы. В связи с чем, вышеуказанные научные работы являются основными источниками информации по данной теме на сегодняшний день.

Также обращает на себя внимание, что данные публикации включают, как правило, определенную локализацию ЮОФ и демонстрируют взгляд оториноларингологов на эндоскопическое лечение синоназальных ЮОФ, челюстно-лицевых хирургов на лечение опухоли челюсти или взгляд нейрохирургов с преимущественным использованием транскраниальных хирургических доступов. В то время, как локализация опухоли зачастую требует комплексного междисциплинарного решения.

Опираясь на проведенный анализ литературы, можно выделить сформировавшиеся подходы к лечению.

Первым подходом является тотальное удаление опухоли, что связано с высоким риском развития рецидива (30-58%), который напрямую зависит от радикальности хирургического лечения, по данным исследований. Однако, данный метод может быть ассоциирован с риском возникновения послеоперационного дефекта лицевого скелета и необходимостью выполнения сложного и длительного реконструктивно-восстановительного лечения.

Другим подходом можно считать выполнение максимального «приближенного к радикальному» удаления опухоли, не приводящего к формированию пострезекционных дефектов черепа и функциональных нарушений, после чего следует строгое динамическое наблюдение за пациентом с проведением визуализационных методов исследования (КТ, МРТ), и, в случае продолженного роста образования, решение вопроса о более радикальном объеме вмешательства.

Сложной является проблема дифференциальной КТ-диагностики между признаками рецидива и репаративной регенерации костной ткани в послеоперационной области при катamnестическом наблюдении. Данный факт обуславливает необходимость выработки критериев оценки признаков рецидива по данным компьютерной томографии у пациентов с ЮОФ для определения показаний к выполнению ревизионного second-look оперативного вмешательства.

На основании анализа литературы, выявленные проблемы и, по сути, недосказанность в выборе тактики хирургического лечения и послеоперационного наблюдения за пациентами послужили основной для нашего исследования.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Работа основана на ретроспективном анализе данных обследования и лечения 41 пациента с ювенильной оссифицирующей фибромой полости носа, околоносовых пазух и верхней челюсти у детей. Все пациенты проходили лечение в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с января 2010 по декабрь 2023 года (167 месяцев) включительно. Проспективная часть исследования (анкетирование) проводилось в период с августа 2019г. по декабрь 2023г. и включала 20 пациентов.

В исследование был включен 41 в возрасте от 1,3 до 17,8 (медиана – 10,7) лет. Отмечалось, практически, равное соотношение пациентов как по полу (20 девочек / 21 мальчик), так и по гистологическому типу ЮОФ (20 - ЮПОФ / 21 - ЮТОФ). Преобладали пациенты с преимущественным вовлечением в процесс синоназальной области (n=25), по сравнению с поражением верхней челюсти (n=16).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты, получившие лечение на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в период с января 2010 г. по декабрь 2023 г.;
- 2) возраст пациентов от 0 до 18 лет на момент выполнения хирургического вмешательства;
- 3) морфологически верифицированный диагноз «Ювенильная оссифицирующая фиброма» в отделении патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России;

- 4) локализация ювенильной оссифицирующей фибромы в полости носа и/или околоносовых пазухах и/или верхней челюсти, в том числе с распространением на прилежащие анатомические области (глазница, основание черепа, интракраниальное распространение, полость рта);
- 5) наличие информированного подписанного добровольного согласия пациента/законного представителя на сбор катamnестических данных (данных обследования в послеоперационном периоде), на проведение фотосъемки и предоставление фотографий внешнего вида лица пациента с целью оценки эстетического результата лечения и согласия на использования фотографий в данной научной работе, при необходимости.

Критерии невключения в исследование:

- 1) Возраст пациентов старше 18 лет;
- 2) Пациенты с ювенильной оссифицирующей фибромой, локализующейся в области нижней челюсти, костей свода черепа и височной кости, экстракраниальные ЮОФ;
- 3) пациенты с синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (с множественными ювенильными оссифицирующими фибромами, поражающими одновременно верхнюю и нижнюю челюсти).

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании;

Условия и сроки проведения исследования

Данное исследование было выполнено на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ (г. Москва).

Пациенты госпитализировались согласно заключению мультидисциплинарной клинической комиссии по госпитализации или по результатам очной консультации пациента специалистами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Период включения пациентов в ретроспективное исследование составил 167 месяцев, с учетом повторных госпитализаций пациентов (с января 2010 г. по

декабрь 2023 г.). Период включения пациентов в проспективную часть исследования (анкетирование) составил 52 месяца (с августа 2019 г. по декабрь 2023г).

2.2 МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ТЕХНОЛОГИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

2.2.1 ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Предоперационное обследование проводили в соответствии с принятым в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ протоколами.

Клинический осмотр

При первичном осмотре ребенка оценивались внешние проявления опухоли: асимметрия лица, наличие отека, припухлости, признаков проптоза или пролабирования образования в полость рта. Пальпация зоны поражения позволяла определить границы опухоли, консистенцию, характер поверхности и наличие болезненности.

В случае вовлечения ювенильной оссифицирующей фибромой орбиты, наличием экзофтальма, пациенты осматривались врачом-офтальмологом перед и после проведения хирургического вмешательства.

Лабораторное обследование:

1. Общий анализ крови;
2. Группа крови и резус-фактор;
3. Биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, натрий, калий, хлор);
4. Коагулограмма;
5. Серологическое исследование крови для выявления HBs-антигена (вирус гепатита В), антител к вирусу гепатита С, вирусу иммунодефицита человека и бледной трепонеме.
6. Общий анализ мочи.

Инструментальное обследование:

1. Электрокардиограмма (ЭКГ);
2. Эхокардиография – при выявлении отклонений по результатам ЭКГ;
3. Компьютерная томография (КТ) головы с/без контрастного усиления - проводилась всем пациентам на пред- и послеоперационном этапе; первичное исследование выполнялось по месту жительства пациента, предоставлялись его результаты с проведением референса-пересмотра снимков специалистами НМИЦ ДГОИ;
4. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головы являлась дополнительным методом обследования и выполнялась при наличии дефектов основания черепа, подозрении на интракраниальное распространение опухоли и/или при заинтересованности сосудов и нервов основания черепа (каналов сонных артерий и зрительных нервов); либо исследование было предоставлено с места жительства пациента, с проведением референса-пересмотра снимков специалистами НМИЦ ДГОИ.

МСКТ головы выполнялась на аппарате GE BrightSpeed 16 (США), 16-срезовом томографе с использованием стандартных настроек и минимальной толщиной среза 0,5 мм. Пациентам младшего возраста исследование проводилось в состоянии медикаментозной седации. В качестве контрастного препарата использовался «Визипак», GE Healthcare (США).

По результатам МСКТ перед операцией проводилась оценка размеров (в мм) и объема образования (в см³/мл), а также оценивалось наличие/отсутствие признаков поражения патологическим процессом таких структур, как:

1. основание черепа
2. глазницы
3. поражение отростков верхней челюсти (альвеолярный, небный, лобный, скуловой)

4. корни зубов верхней челюсти (признаки раздвижения, выпадения и/или деструкции корней зубов)
5. каналы сонной артерии и/или зрительного нерва

МСКТ в режимах костного окна и 3Д-реконструкции позволила достаточно точно определить характер рентгенологической картины: оценить структуру образования, характер границ, наличие гиперденсивных/кистозных включений в ткани опухоли, костного ободка по периферии образования, распространение на смежные области и деструкцию костных стенок, накопление контрастного препарата.

Измерение объема и плотности (денсивности) образования было выполнено методом посрезовой сегментации вручную. Последняя производилась посредством обведения ROI (region of interest) ткани опухоли инструментом «карандаш» по срезам в аксиальной проекции с шагом 1 мм, с последующим построением недостающих срезов. В результате мы получали объемное изображение образования, с данными о его величине и средней плотности (денсивности), измеренной во всей ткани опухоли, а не в отдельных ее срезах. Для оценки вышеуказанных характеристик использовались программы Vidar (Россия), Horos (США).

В течение 72 часов после операции всем пациентам проводилась контрольная МСКТ головы для определения радикальности хирургического вмешательства.

При катамнестическом наблюдении пациентов, в случае выявления образований, подозрительных на рецидив/признаки репаративного неоостеогенеза в послеоперационной области, по данным КТ, аналогичным образом выполнялось измерение объема и плотности (радиоденсивности) данного компонента.

Исследования и референсный пересмотр снимков проводился в рентгенологическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева, которым руководит к.м.н. Терещенко Галина Викторовна.

Оториноларингологическое обследование

В программу предоперационного обследования было включено комплексное оториноларингологическое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания и обследование ЛОР-органов (передняя риноскопия, фарингоскопия, отоскопия и пальпаторное исследование периферических лимфатических узлов шеи).

Эндоскопическое исследование полости носа

При распространении образования в полость носа и околоносовые пазухи, на предоперационном этапе с диагностической целью выполнялось эндоскопическое исследование полости носа при помощи жесткого эндоскопа фирмы «KARL STORZ» (Германия) с разным диаметром и углом обзора (2.7 мм или 4.0 мм, 0 или 30 градусов). Для детей младше 5-7 лет использовался гибкий фиброларингоскоп ATMOS (Германия) (диаметром 2.4 мм). С целью местной анестезии, при необходимости, использовался 5% раствор лидокаина аппликационно. Исследование проводилось после анемизации слизистой оболочки полости носа 0.01% раствором оксиметазолина. Диагностический метод позволял оценить признаки распространения опухоли в полость носа и околоносовые пазухи: степень сужения носовых ходов, пролабирование опухолевого узла, состояние слизистой оболочки, наличие полипов, отделяемого в полости носа.

У первичных пациентов, с распространением ЮОФ в полость носа, при риноскопии визуализировалось либо выбухание новообразования под слизистой оболочкой, либо косвенные признаки наличия образования: сужение носовых ходов, за счет пролабирования опухолевого узла в полость носа, при этом слизистая оболочка в проекции образования зачастую имела нормальный вид: розового/ бледно-розового цвета, влажная, без изъязвлений и эрозий, в некоторых случаях отмечалась инъекция сосудов в проекции образования, истончение/утолщение слизистой оболочки. Пример эндоскопической картины ЮОФ представлен на рисунке 1. Целью данного исследования у ранее оперированных пациентов, также было оценить состояние околоносовых пазух, наличие в них полипов, отделяемого и др.

В указанных случаях, если требовалось, проводилась эндоскопическая санация пазух носа, что также положительным образом могло повлиять на исход лечения основного заболевания.

В послеоперационном периоде проводилась повторная эндоскопическая риноскопия, в том числе, с целью выполнения туалета полости носа.

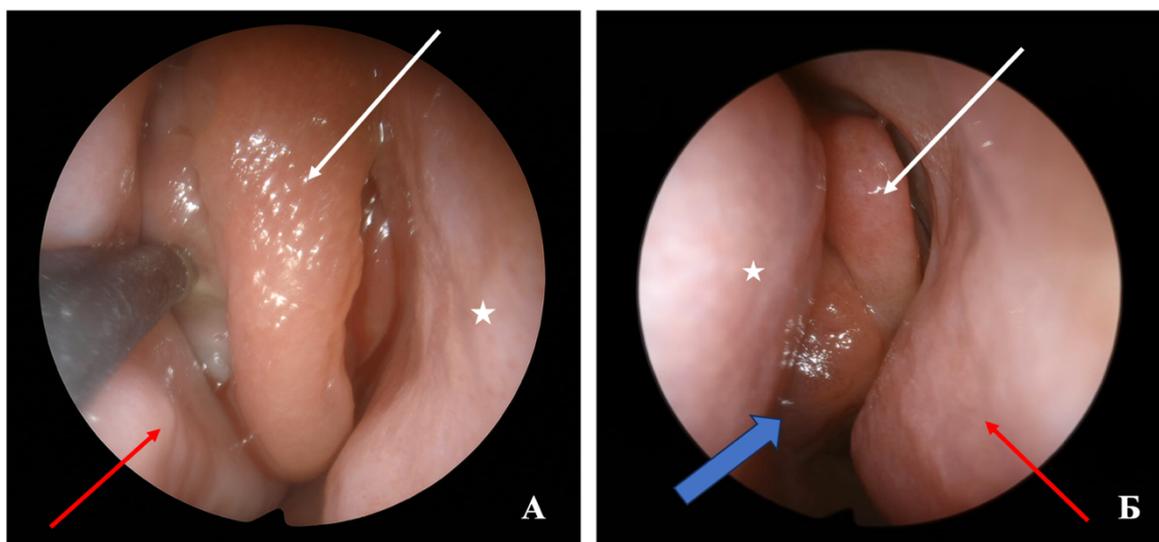


Рисунок 1. Эндоскопическое изображение полости носа, полученное при помощи эндоскопа 0 градусов. А – клинический пример №1, правая половина полости носа. Инструмент указывает на образование в области среднего носового хода. Звездочкой отмечена перегородка носа. Верхняя белая стрелка указывает на измененную среднюю носовую раковину, нижняя красная стрелка – на нижнюю носовую раковину. Б – клинический пример №2, левая половина полости носа. Большая синяя стрелка указывает на образование. Звездочкой отмечена перегородка носа. Верхняя белая стрелка указывает на среднюю носовую раковину, нижняя красная стрелка – на нижнюю носовую раковину.

2.2.2 МЕТОДИКА АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА ИЛИ ЕГО ЗАКОННОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ С ЦЕЛЮ ОЦЕНКИ СУБЪЕКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ

Оценка субъективных параметров проводилась у 20 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, которые лечились в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в период с августа 2019 года по декабрь 2023 года. С целью оценки функции носового дыхания был применен опросник NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale) AAO-HNS Foundation 2002 (2004г., США); для субъективной оценки качества жизни –

опросник MOS-SF 36 (Medical Outcomes Study-Short Form) (1993г., США); выраженности болевого синдрома – визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Указанные опросники переведены на русский язык и адаптированы к использованию в рамках нашего исследования.

Оценка функции носового дыхания

Для количественной оценки эффективности хирургического лечения заболеваний полости носа в отношении жалоб на затруднение носового дыхания М. Stewart и соавт. в 2004 г. предложили специфический опросник по изучению симптомов назальной обструкции — Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) [114]. Данный инструмент прост в использовании, включает 5 вопросов и широко используется оториноларингологами для оценки функции носового дыхания после хирургического вмешательства. На каждый вопрос пациент выставляет оценку в баллах: от 0 (не беспокоит) до 4 (очень сильно беспокоит). Для интерпретации результата по 100-балльной шкале применяется коэффициент 5.

Всем пациентам предлагалось заполнить анкету перед операцией и через 1 месяц после хирургического лечения. Полученные данные обрабатывались вручную. Результаты подсчитывались в программе EXCEL в соответствии с рекомендациями ААО-HNS. Результаты интерпретировались следующим образом: 1) 0-25 баллов - комфортное носовое дыхание; 2) 26-50 - затрудненное носовое дыхание; 3) 51-100 баллов - плохое носовое дыхание или его полное отсутствие.

Оценка качества жизни.

Для субъективной оценки физического и психологического компонентов качества жизни проводилось анкетирование с применением анкеты-опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form), который был разработан в США в 1993г. [121]. В российском Межнародном Центре исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) была разработана русскоязычная версия опросника SF-36 в 1998г., который был использован в исследовании качества жизни

2114 жителей Санкт-Петербурга и подтвердил свои надежные психометрические свойства, доказал что является приемлемым для проведения популяционных исследований качества жизни в России [30].

Опросник состоит из 36 вопросов. Результаты приводятся в баллах (от 1 до 100) по 8 шкалам:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF);
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role - Physical Functioning - RP);
3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP);
4. Общее состояние здоровья (General Health - GH);
5. Жизненная активность (Vitality - VT);
6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF);
7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RoleEmotional - RE);
8. Психическое здоровье (Mental Health - MH).

При подсчете результатов также оцениваются 2 суммарных параметра: физический (Physical Component Summary, PCS) и психологический (Mental Component Summary, MCS) компоненты здоровья.

Анкеты заполнялись пациентами или их законными представителями до и через 1 месяц после операции (дети ≥ 12 лет самостоятельно отвечали на вопросы, отмеченные в опроснике; законным представителям детей младше 12 лет предлагалось ответить на вопросы в соответствии с субъективной оценкой пациентов). Ответы обрабатывались вручную, а результаты подсчитывались согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению SF-36 с помощью программного обеспечения EXCEL. По всем параметрам максимальное значение, указывающее на высокую оценку качества жизни, составляет 100 баллов (отсутствие ограничений или нарушений здоровья). Чем выше балл, тем выше показатель оценки качества жизни по изучаемому параметру.

Оценка выраженности болевого синдрома.

Для оценки выраженности болевого синдрома до операции и через 1 месяц после операции просили оценить интенсивность болевого синдрома (головной/лицевой боли) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ): представляет собой прямую линию длиной 10 см, в начале линии есть обозначение «боли нет», а в конце — «невыносимая боль». Пациент отмечает на линии точку, которая является текущей оценкой интенсивности его боли. На линии также нанесены промежуточные деления и рисунки, помогающие пациенту сориентироваться в выраженности признака. Расстояние от начала шкалы до отмеченной точки переводится в числовое значение исследователем (1 см = 1 балл).

2.2.3. МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ.

Хирургическое лечение ЮОФ проводилось под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) со стандартным мониторингом витальных показателей. Во всех случаях применялось положение пациента лежа на спине. С целью профилактики нарушения венозного оттока и, как следствие, повышенной кровоточивости, в ряде случаев мы использовали положение пациента с приподнятым головным концом (по Фовлеру). В связи с высоким риском кровопотери при удалении ЮОФ, в отделении переливания крови был подготовлен резервный запас донорской эритроцитарной массы соответствующей группы крови и Резус-фактора. Необходимое количество замещаемой крови оценивалось врачом анестезиологом исходя из возникшей кровопотери (% от объема циркулирующей крови) и гемодинамических показателей.

Одним из ключевых моментов в нашем исследовании являлось проведение предоперационного планирования. Оно было основано на изучении топографической анатомии опухоли по данным компьютерной томографии с построением

трехмерных моделей, оценкой вовлеченности окружающих структур, определением необходимого доступа и метода хирургического вмешательства.

Оснащение операционной и хирургический инструментарий

При эндоскопическом трансназальном удалении ювенильной оссифицирующей фибромы, одним из основных условий является оптическое увеличение и освещение. В данной работе все эндоскопические вмешательства были выполнены с использованием эндоскопической стойки и жестких эндоскопов с разным углом зрения производства компаний «KARL STORZ» (Германия) или «Olimpus» (Япония). При комбинированных хирургических доступах, включающих транскраниальный этап, был также использован операционный микроскоп фирмы «Zeiss», модель «Pentero» (Германия).

К хирургическому инструментарию, используемому для удаления ЮОФ мы относим инструменты, предназначенные для функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух, полости носа и основания черепа, а также инструменты, необходимые при выполнении наружных и комбинированных доступов: трансфациального, внутриротового, транскраниального.

Учитывая риски кровотечения при удалении ЮОФ, важное значение приобретает качество инструментария для выполнения электрокоагуляции: биполярные пинцеты, монополярные иглы и отсосы-коагуляторы. Для работы в условиях интраоперационного кровотечения подбираются наконечники для аспирации крови разного диаметра, используется рассасывающийся гемостатический материал (например, Surgicel Fibrillar (Ethicon, США), гемостатическая матрица Surgiflo с тромбином (Ethicon, США).

При выполнении кюретажа ложа удаленной опухоли использовался высокоскоростной бор фирмы «Medtronic» (США) или «Aescular» (Германия) с лепестковыми и алмазными фрезами, в некоторых случаях кюретаж выполнялся при помощи инструментов (кюретка, костные кусачки, долото).

Интраоперационную КТ-навигацию применяли в 4 случаях, преимущественно при эндоскопическом удалении рецидивов ЮОФ в условиях измененной анатомии после предшествующих оперативных вмешательств. Использовалась электромагнитная навигационная система фирмы «Fiagon» (Германия). В остальных случаях выполнение хирургического доступа и удаление опухоли с оценкой ее границ осуществлялось по анатомическим ориентирам, учитывая данные предоперационной визуализации.

2.2.4 ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИМЕНЯЕМЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ

Планирование хирургического доступа основывалось на локализации и распространенности опухоли, предоперационной оценке вовлеченности в процесс таких анатомических структур как основание черепа, орбита, передняя стенка лобной/верхнечелюстной пазухи, альвеолярный отросток верхней челюсти, учитывали наличие или отсутствие интракраниального распространения, вовлечения каналов сонной артерии/зрительного нерва.

Важным моментом в определении хирургической тактики являлся возраст пациента, анамнез заболевания с учетом ранее выполненных хирургических вмешательств, оценки наличия у пациента рецидива заболевания или остаточного компонента опухоли с признаками продолженного роста.

Четырнадцать пациентам была ранее проведена биопсия/резекция образования по месту жительства, гистологический материал пересмотрен в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, подтвержден диагноз ювенильная оссифицирующая фиброма.

Первичным пациентам, учитывая анамнез заболевания, характерную КТ-картину, признаки доброкачественности процесса, первым этапом хирургического лечения проводилась эксцизионная биопсия, руководствуясь функционально-щадящими принципами. Таким образом, выполнялось радикальное удаление опу-

холи при возможности проведения операции без рисков возникновения функциональных и эстетических нарушений (например, энуклеация образования верхней челюсти с сохранением непрерывности альвеолярного гребня и корней зубов).

Разнообразие локализаций опухоли, требовало и разнообразия хирургических доступов (таблица 2). Все хирургические вмешательства проводились мультидисциплинарной бригадой хирургов с участием оториноларингологов и челюстно-лицевых хирургов, при необходимости – нейрохирургов и офтальмологов, в зависимости от локализации образования и применяемого хирургического доступа.

Таблица 2. Описание методов и хирургических доступов, применявшихся для первичного лечения пациентов в НМИЦ ДГОИ.

Метод лечения, n (%)	Хирургический доступ	n (%)
Эндоскопический трансназальный, 13 (31,7%)	Эндоскопический трансназальный	13 (31,7%)
Открытый (наружный), 21 (51,2%)	Внутриротовой доступ к верхней челюсти	11 (26,8%)
	Транскраниальный	5 (12,2%)
	Трансфациальный	5 (12,2%)
Комбинированный метод, 7 (17,1%)	Трансназальный эндоскопический + внутриротовой	5 (12,2%)
	Трансназальный эндоскопический транскраниальный +	1 (2,4%)
	Трансназальный эндоскопический + доступ через переднюю стенку лобной пазухи (разрез по брови)	1 (2,4%)

При распространении ювенильной оссифицирующей фибромы в полость носа, околоносовые пазухи, вовлечении медиальной и/или нижней стенки орбиты и основания черепа предпочтение отдавалось трансназальному эндоскопическому

доступу. Операции на верхней челюсти, в т.ч. передней стенке верхнечелюстной пазухи, требовали доступы по Колдуэлл-Люку (внутриротовой), Денкеру (наружный внутриротовой или трансфациальный, с удалением медиальной и частично передней стенки верхней челюсти) или Муру (наружный трансфациальный). Выбор доступа зависел от объема и распространения опухоли. При интракраниальном распространении образования применялся бикоронарный доступ по Зоттеру. При тотальном поражении лобной пазухи, включая ее переднюю стенку, дополнительно применялся доступ через переднюю стенку лобной пазухи с разрезом по брови. Для наглядности варианты хирургических доступов сведены в таблицу 2.

Трансназальный эндоскопический доступ

Первым этапом, под контролем эндоскопа 0-градусов, выполнялась анемизация слизистой оболочки полости носа 0,05% раствором ксилометазолина. Вслед за этим, после визуализации образования, выполнялось рассечение слизистой оболочки перед границей опухолевого узла, отсепаровка слизисто-надкостничного лоскута и удаление новообразования из полости носа, околоносовых пазух, от стенок орбиты и основания черепа в пределах окружающих здоровых тканей. При крупных размерах опухоли, которая перекрывала обзор и хирургический коридор для манипуляций, допускалось фрагментирование опухолевого узла, что показано на рисунке 2.

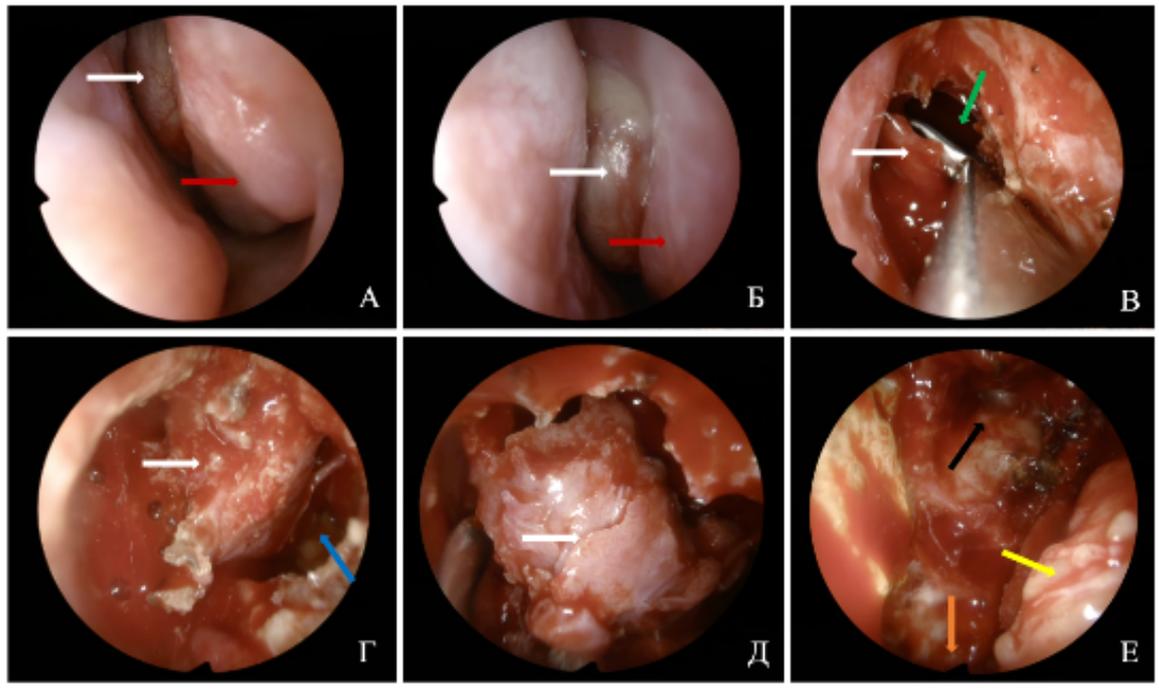


Рисунок 2. Эндоскопические интраоперационные изображения (А,Б,В,Г,Д - осмотр левой половины полости носа жестким эндоскопом 0-градусов; Е - осмотр при помощи эндоскопа 45-градусов). А,Б - белая стрелка указывает на опухоль, кзади от нижней носовой раковины (красная стрелка), слизистая оболочка образования инъецирована сосудами. В - перфорирована передняя стенка образования, за которой определяется полость (зеленая стрелка) в центре опухолевого узла. Г - выделение опухоли (белая стрелка) из полости левой верхнечелюстной пазухи (синяя стрелка). Д - компонент ЮОФ выделен (белая стрелка). Е - осмотр после удаления образования, черная стрелка - указывает на переднее основание черепа, в направлении лобной пазухи; оранжевая стрелка указывает на основание черепа по направлению к носоглотке; желтая стрелка указывает на мягкие ткани глазницы (медиальная и верхне - медиальная часть бумажной пластинки глазницы удалены в связи с поражением опухолевым процессом).

После удаления всей ткани образования, выполнялся поиск «капсулы» ЮОФ, напоминающей резко истонченный узурированный кортикальный слой кости, целостность которого прерывалась за счет зон истончения и деструкции стенки. Сама по себе «капсула» представляет собой границу между патологическими и здоровыми тканями, поэтому мы стремились к ее радикальному удалению. В случае поражения основания черепа, эта структура отделялась от интактной твердой мозговой оболочки. Следующим этапом вмешательства был кюретаж ложа удаленной

опухоли с использованием высокоскоростного бора и/или костных кюреток. В некоторых случаях обработка ложа удаленной опухоли проводилась методом электрокоагуляции окружающих тканей, таким образом, достигалось максимально возможное удаление опухолевых клеток.

Оценка радикальности операции на околоносовых пазухах и основании черепа проводилась с использованием жестких эндоскопов с углом зрения 30/45/70 градусов.

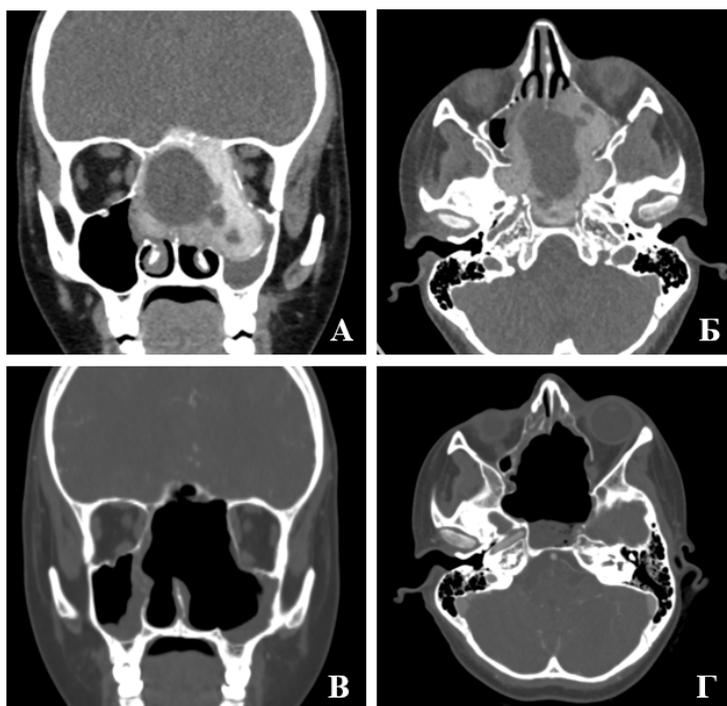


Рисунок 3. Клинический пример. КТ-изображения (А, В – корональная, Б, Г – аксиальная проекция) пациентки с ЮПОФ с включением вторичной аневризмальной костной кисты. А, Б – снимки до операции; В, Г – 3 сутки после трансназального эндоскопического удаления опухоли синоназальной области, с вовлечением медиальной стенки орбиты, основания черепа, интракраниальным распространением, с пластическим закрытием дефекта основания черепа при помощи аутотрансплантата.

Доступ через переднюю стенку лобной пазухи с разрезом по брови

Передне-верхние и латеральные отделы хорошо пневматизированной лобной пазухи являются труднодоступными для эндоскопического трансназального удаления опухоли из-за недостаточной кривизны и длины хирургических инструментов, особенно при обработке бором ложа удаленной опухоли. Поэтому

эндоскопический трансназальный подход может быть дополнен доступом через лицевую стенку лобной пазухи, с разрезом по брови, в ходе которого осуществлялась диссекция мягких тканей и скелетизация передней стенки лобной пазухи. После выполнения трансиллюминации лобной пазухи с целью оценки ее границ и локализации образования, выполнялась трепанация лобной пазухи при помощи осциллирующей пилы или долота. После удаления опухоли передняя костная стенка лобной пазухи фиксировалась в прежнем положении при помощи биодеградируемой системы, состоящей из минипластин и минишурупов («Synthes», Швейцария, с 2013 г. «DePuy Synthes», США). Рана ушивалась внутрикожным косметическим швом для обеспечения хорошего эстетического результата. Клинический пример с использованием данного доступа показан на рисунке 4.

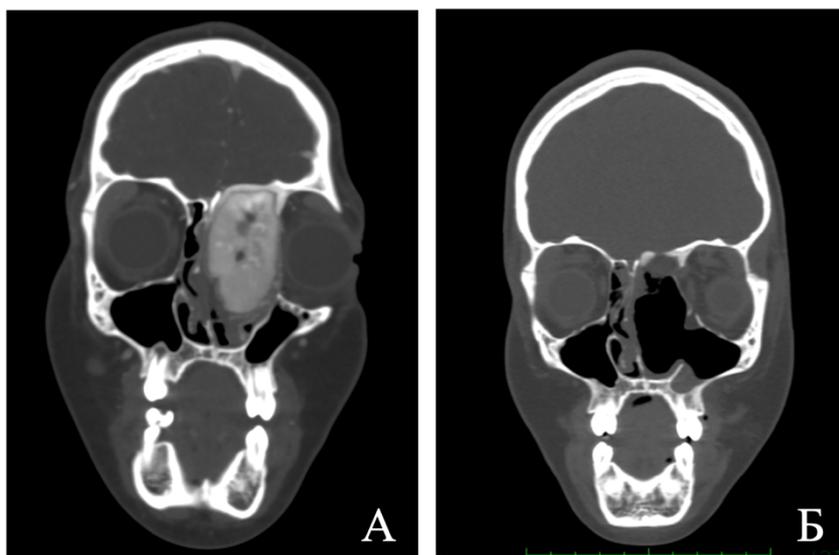


Рисунок 4. Клинический пример 1, КТ-изображения пациентки в корональной проекции (А – перед операцией; Б – на 2 сутки после операции). Был применен комбинированный хирургический доступ - трансназальное эндоскопическое удаление с дополнительным наружным доступом через переднюю стенку лобной пазухи с разрезом по брови.

Наружные доступы к верхней челюсти

При вовлечении в патологический процесс верхней челюсти, в большинстве случаев использовался внутриротовой доступ по Колдуэлл-Люку. Разрез слизисто-надкостничного лоскута выполнялся по переходной складке щеки со скелетированием fossa canina, которая, как правило, была деструктивно изменена за счет

давления опухоли. Оценив границы поражения, выделялась ЮОФ по периферической границе узла, отделяя тем самым его от здоровых тканей (Энуклеация опухоли из тела верхней челюсти, полости верхнечелюстной пазухи и альвеолярного отростка).

В случае распространения патологического процесса в полость носа, с/без вовлечения решетчатого лабиринта, медиальной/нижней стенки орбиты, доступ дополнялся выделением края грушевидного отверстия, удалением медиальной и частично передней стенок верхнечелюстной пазухи, что позволяло объединить полость верхнечелюстной пазухи с полостью носа и удалить образование из вышеуказанных локализаций (доступ по Денкеру).

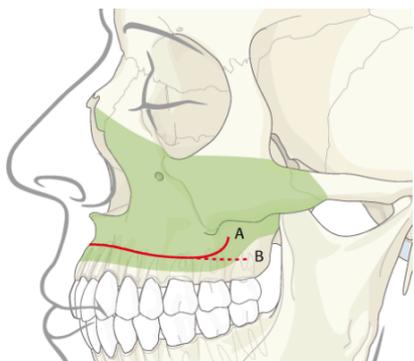


Рисунок 5. Доступ к верхней челюсти по Колдуэлл-Люку и Денкеру

Трансфациальный доступ (по Муру) применялся при обширном поражении верхней челюсти с вовлечением ее тела, нижней стенки орбиты, небного отростка, тотальном поражении альвеолярного отростка, с признаками смещения/резорбции/выпадения зубов, с пролапсом опухоли в полость рта. Производился субцилиарный разрез кожи до медиального угла глаза, с продолжением по латеральному краю боковой поверхности носа, огибая крыло носа, далее до колумеллы, продолжая разрез вниз по носогубной складке, с рассечением верхней губы по средней линии и мягких тканей по переходной складке щеки вдоль альвеолярного отростка. Для скелетизации небного отростка верхней челюсти производился дугообразный разрез и отсепаровка слизисто-надкостничного лоскута на

твердом небе вдоль зубного ряда. Данный доступ позволяет получить визуализацию всей верхней челюсти, полости носа, ниже-медиальной стенки орбиты и околоносовых пазух (рис. 6). Клинический случай представлен на рисунке 7.

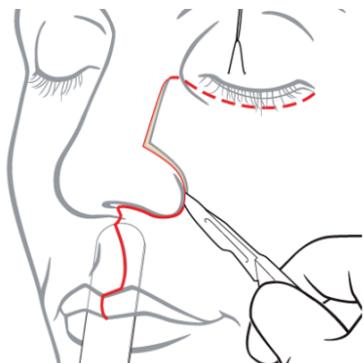


Рисунок 6. Трансфациальный доступ к верхней челюсти, синоназальной области и основанию черепа по Муру

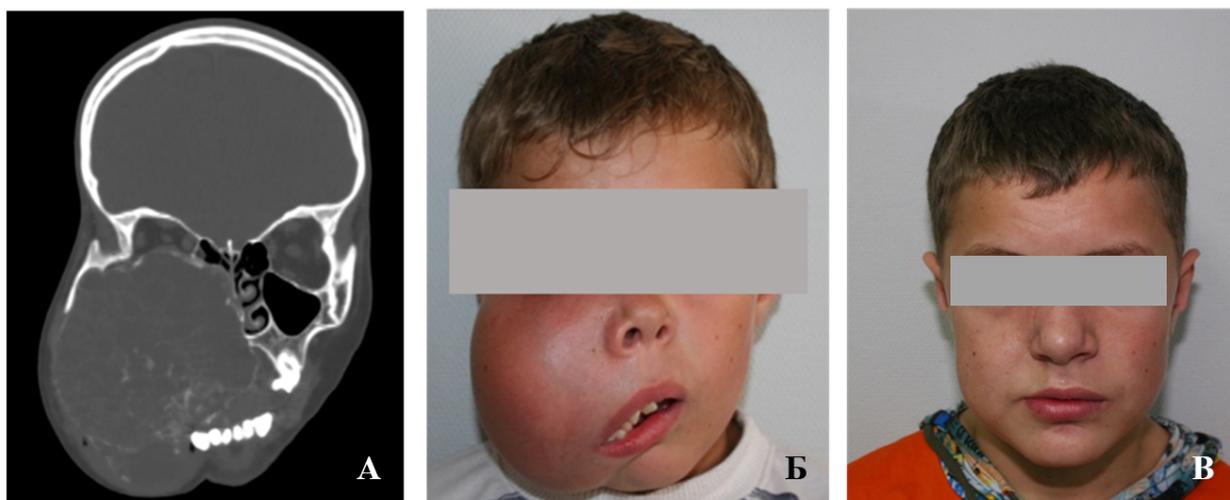


Рисунок 7. КТ-изображения и фотографии пациента 9-ти лет (ЮТОФ), которому был выполнен трансфациальный доступ, резекция челюсти с реконструкцией нижней стенки глазницы и передней стенки верхней челюсти при помощи реконструктивной титановой пластины. Объем образования 313 см³, размеры 77 x 84 x 101 мм (длина x ширина x высота). А,Б – КТ-изображение в корональной проекции и фотография пациента до операции; В – фотография пациента через 1,5 года после хирургического лечения.

Транскраниальный доступ

При интракраниальном распространении опухоли основания черепа в переднюю черепную яму и на верхнюю стенку глазницы мы выбирали транскраниальный доступ. В хирургическую бригаду был включен врач-нейрохирург. Методом выбора в этом случае стал классический бикоронарный разрез по Зоттеру в

проекции коронарного шва. С целью обеспечения гемостаза по краям разреза крепили гемостатические клипсы. Затем осуществлялась отсепаровка кожно-апоневротического лоскута наднадкостнично, доходя до уровня лобных бугров. Диссекция мягких тканей в латеральных отделах производилась над поверхностным листком глубокой фасции височной мышцы для профилактики травматизации лобной ветви лицевого нерва. На уровне лобных бугров выкраивали надкостничный лоскут и скелетировали лобную кость до надбровных дуг. Далее проводилась остеотомия при помощи краниотома. Данный хирургический доступ позволял не только адекватно и эстетично подойти к зоне интереса, но и одновременно взять костный расщепленный ауто трансплантат со свода черепа, в случае необходимости закрытия пострезекционного дефекта. После удаления образования, костный лоскут был фиксирован на прежнее место (зона краниотомии) при помощи титановых мини-пластин и мини-винтов («Конмет», Россия), либо биodeградируемой системы, состоящей из минипластин и минишурупов («Synthes», Швейцария, с 2013 г. «DePuy Synthes», США).



Рисунок 8. Транскраниальный доступ к основанию черепа и орбите

2.3. РЕКОНСТРУКЦИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА

Принимая во внимание риски возникновения пострезекционных дефектов костей лицевого скелета после радикального удаления ЮОФ, особое значение

уделялось планированию реконструктивно-восстановительного этапа лечения с подробным изучением КТ пациентов на предоперационном этапе.

В случае необходимости реконструкции стенки орбиты, выбор материала зависел от локализации образования и хирургического доступа. Так, при вовлечении в патологический процесс нижней/нижне-медиальной стенки орбиты, при выполнении внутриротового доступа к верхней челюсти, применялась титановая веерная пластина с покрытием Synpor (гладким нерассасывающимся пористым полиэтиленом сверхвысокой молекулярной массы), которая фиксировалась при помощи титановых самосверлящих винтов к интактным отделам верхней челюсти. Данная пластина имеет изгиб в соответствии с конфигурацией орбиты и может быть смоделирована интраоперационно под анатомические особенности пациента. При поражении верхней стенки орбиты, когда осуществлялся транскраниальный доступ к образованию, предпочтение отдавалось реконструкции костным аутооттрансплантатом – пластиной кортикальной кости, расщепленной со свода черепа. Трансплантат моделировался в соответствии с краями дефекта и фиксировался к интактным костям черепа при помощи титановых самосверлящих винтов («Конмет», Россия) или биодеградируемой системы, состоящей из минипластин и минишурупов («Synthes», Швейцария, с 2013 г. «DePuy Synthes», США).

При формировании крупного послеоперационного дефекта в области передней стенки верхней челюсти и риске возникновения западения мягких тканей щеки, проводилась реконструкция вышеуказанного дефекта при помощи смоделированной титановой сетчатой пластины, которая также фиксировалась к интактной кости верхней челюсти при помощи титановых самосверлящих винтов.

В ряде случаев, при формировании крупного дефекта после выполнения максиллэктомии проводилась реконструкция при помощи свободного ревааскуляризованного малоберцового трансплантата.

Учитывая распространенность поражения верхней челюсти, с вовлечением в патологический процесс тела, альвеолярного и небного отростков верхней

челюсти, после проведения «консервативной хирургии» в объеме энуклеации опухоли и при возникновении рецидива, было принято решение о резекции верхней челюсти с реконструкцией послеоперационного дефекта.

Выбор материала для реконструкции в значительной степени зависел от возраста пациента, что связано с наиболее активным ростом и формированием лицевого скелета у детей до 12 лет. Пациентам, не достигшим вышеуказанного возраста, выполнялась временная реконструкция альвеолярного отростка верхней челюсти при помощи титановой реконструктивной пластины толщиной 1.2-1.4 мм, смоделированной в соответствии с размерами дефекта. В послеоперационном периоде проводилось динамическое наблюдение стоматолога-ортопеда, изготавливался съемный протез-обтуратор на верхнюю челюсть для симметричного развития лицевого скелета, обеспечения жевания, удовлетворительного функционального и эстетического результата.

Пациентам старшей возрастной группы (≥ 12 лет) выполнялась реконструкция дефекта верхней челюсти свободным реваскуляризированным малоберцовым аутооттрансплантатом.

Для осуществления вышеописанного реконструктивного вмешательства, очень важным является этап предоперационной подготовки пациента, включающий расширенный спектр диагностических методов обследования и подготовку резекционных шаблонов для операции. Обследование помимо КТ головы и шеи с контрастным усилением включало ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сосудов шеи и КТ нижних конечностей с контрастным усилением для оценки локализации, проходимости и диаметра сосудов доноров и реципиентов. Основываясь на данных КТ головы, создавались виртуальные 3Д-модели лицевого скелета, на которых виртуально была спланирована резекция верхней челюсти с опухолью и зона послеоперационного дефекта замещена малоберцовым трансплантатом, необходимой длины и расположения. Также виртуально создавался резекционный шаблон для забора малоберцового лоскута. Учитывая данные планирования, перед

операцией изготавливались стереолитографическая модель лицевого черепа и шаблон для забора малоберцового трансплантата (рис. 9).

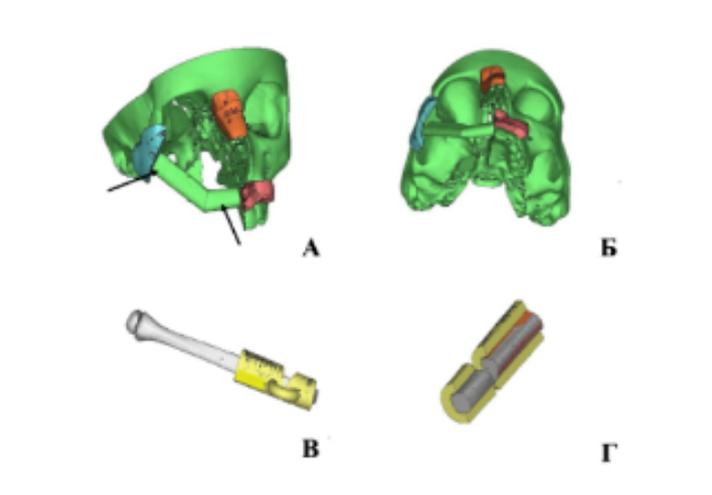


Рисунок 9. Компьютерное планирование для изготовления стереолитографических моделей, стрелками указана зона резекции и реконструкции. (А, Б - виртуальная 3Д-модель черепа, В, Г - виртуальная модель для забора малоберцового трансплантата).

Модели подвергались стерилизации и использовались во время оперативного вмешательства. Одна хирургическая бригада выполняла сегментарную резекцию верхней челюсти с удалением опухоли, используя внутриротовой или наружный трансфациальный доступ к верхней челюсти и структурам полости носа. Параллельно вторая хирургическая бригада осуществляла забор лоскута малоберцовой кости с прилежащими мягкими тканями и питающими его малоберцовыми артерией и венами. При необходимости удаления нижней стенки орбиты, вовлеченной в патологический процесс, выполнялась ее реконструкция с использованием смоделированной титановой веерной пластины, которая фиксировалась к интактной кости титановыми самосверлящими винтами. Затем малоберцовый трансплантат моделировался согласно стереолитографической модели черепа, фиксировался к интактной части верхней челюсти противоположной стороны медиально и к скуловой кости – латерально, при помощи титановой реконструктивной пластины 1.2-1.4 мм и титановых самосверлящих минивинтов.

Из поднижнечелюстного доступа на шее, на стороне опухолевого поражения, выделялись сосуды-реципиенты – лицевые артерия и вена. Под контролем микроскопа формировались микрососудистые анастомозы между сосудами-донорами и реципиентами по типу «конец в конец» (между малоберцовыми и лицевыми артериями и венами). Для осуществления вышеуказанного этапа использовался операционный микроскоп Zeiss Pentero (Германия) или Leica (Германия) и набор микрохирургических инструментов (микроиглодержателей, микропинцетов, микроножниц, сосудистых клипс Дебейки, шовного материала 8/0-9/0). В завершение трансплантат был укрыт путем ушивания мягких тканей в полости рта (рис. 10). Послеоперационные КТ-изображения пациента представлены на рисунке 11.

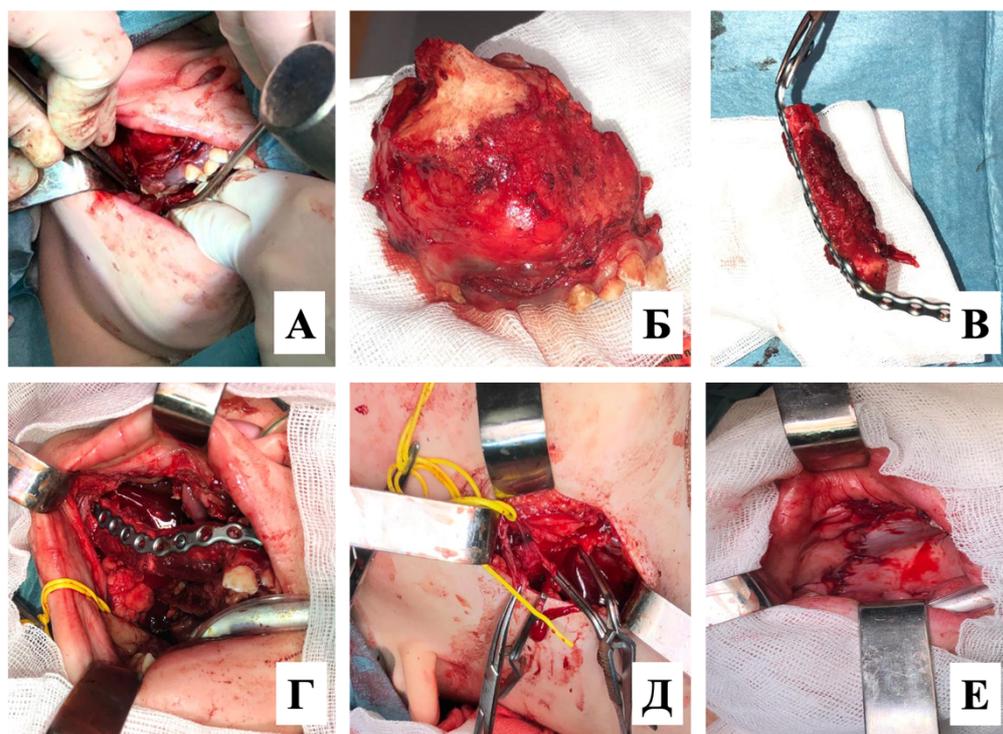


Рисунок 10. Интраоперационные фотографии. Операция - сегментарная резекция верхней челюсти справа, с реконструкцией послеоперационного дефекта челюсти свободным реваскуляризированным малоберцовым лоскутом. А – выполнен разрез по переходной складке щеки, отсепарованы мягкие ткани, начато выделение опухоли; Б - фотография макропрепарата резецированной челюсти с новообразованием; В - малоберцовый лоскут с питающей сосудистой ножкой смоделирован на титановой пластине при помощи винтов, в соответствии с изготовленным макетом;

Г - лоскут расположен в проекции альвеолярного отростка верхней челюсти и фиксирован к интактной части верхней челюсти за счет жесткой фиксации титановой пластины винтами; Д – доступ в поднижнечелюстной области, подготовлены сосуды доноры и реципиенты для выполнения микроанастомозов; Е – полость рта после ушивания лоскутов в конце операции.

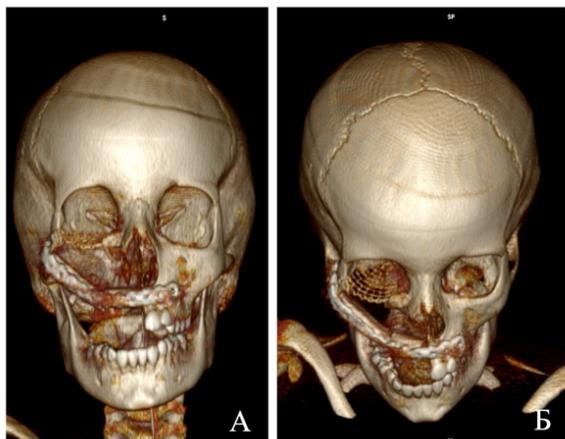


Рисунок 11. МСКТ, 3D- реконструкция черепа пациента через 6 месяцев после операции (резекции верхней челюсти с одномоментной реконструкцией дефекта свободным реваскуляризованным малоберцовым лоскутом и реконструкции нижней стенки орбиты титановой ввертной пластиной), выполненной внутриротовым доступом.

Для наглядного представления данные по реконструкциям пострезекционных дефектов костей лицевого черепа сведены в таблицу 3.

Таблица 3. Варианты реконструкции послеоперационных дефектов костей черепа, n (%).

Вариант реконструкции	ЮОФ (n = 22)	ЮПОФ (n = 7)	ЮТОФ (n = 12)
Стенки орбиты	10 (24,4%)	6 (30%)	4 (19,0%)
Передней стенки верхней челюсти	6 (14,6%)	0 (0%)	6 (28,6%)
Альвеолярного отростка верхней челюсти	6 (14,6%)	3 (15%)	3 (14,3%)

Результаты статистической обработки данных будут подробно освещены в главе 3.

2.4 ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Заключительный диагноз формулировался по результатам морфологического исследования, проведенного с учетом клинических и рентгенологических данных о пациенте. Весь полученный операционный материал, отправлялся на плановое морфологическое исследование в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, которым руководит к.м.н. Коновалов Дмитрий Михайлович. Также на исследование направлялся гистологический материал пациентов, которым первичное хирургическое вмешательство было выполнено по месту жительства, с целью референса и подтверждения диагноза.

После удаления опухоли материал помещался в 10% забуференный раствор формалина (в соотношении 1:10) и в течение суток передавался в патологоанатомическое отделение. Костный материал подвергался этапу декальцинации с использованием специальных растворов. В ряде случаев, например, для проведения дифференциальной диагностики с остеосаркомой низкой степени злокачественности, дополнительно выполнялось иммуногистохимическое исследование.

Морфологическое заключение состояло из описания макро- и микроскопической картины. Макроскопическое описание включало размер и цвет биопсийного материала; микроскопическое – клеточно-тканевой состав с характеристиками каждого компонента, наличие и степень митотической активности и клеточной атипии. Также указывались особенности реактивных изменений в краях костной ткани, в случае их выявления.

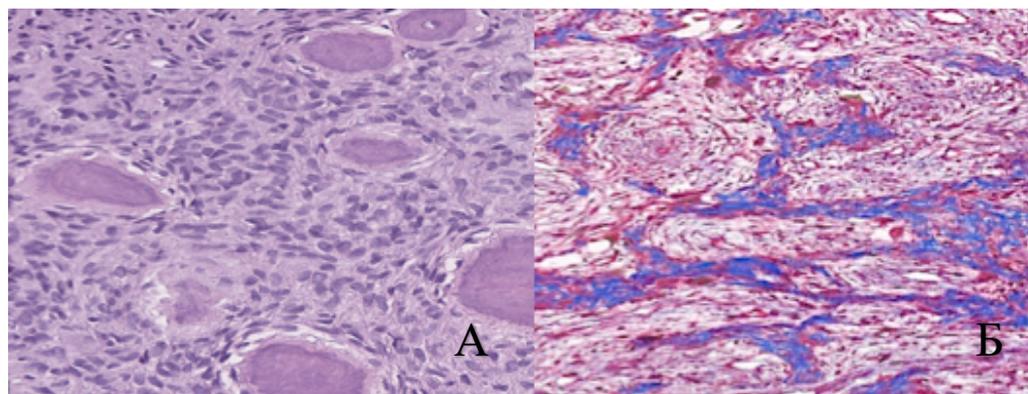


Рисунок 12. А) псаммоматозный тип ЮОФ, окраска гематоксилин и эозин, x400. Костный компонент представлен сферическими структурами остеоида. Фиброзный компонент состоит из овоидных и вытянутых клеток без признаков атипии и митотической активности. Б) трабекулярный тип ЮОФ, окраска по Массон, x200. Определяются хаотично ориентированные трабекулы остеоидного матрикса.

2.5 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

В течение 48 часов после хирургического вмешательства выполнялась компьютерная томография головы, для оценки радикальности проведенной операции. В сомнительных случаях, КТ позволяет зафиксировать локализацию и объем возможного остаточного компонента.

У большинства пациентов (n=39; 95,1%), по данным послеоперационной визуализации остаточные компоненты опухоли не обнаружены. В одном случае у пациентки (n=1; 2,4%) с гигантским образованием синоназальной области и основания черепа после операции отмечался остаточный компонент в области основания черепа и признаки назальной ликвореи. Спустя 2 дня при выполнении повторной операции ситуация была исправлена: дефект основания черепа закрыт по методике «underlay», оставшийся фрагмент опухоли удален. Также в одном клиническом наблюдении (n=1; 2,4%) у пациента отмечался остаточный компонент образования в области основания черепа и клиновидной кости, удалить который не позволило обильное кровотечение, возникшее в ходе операции (кровопотеря 3000 мл). Ребенок был выписан под наблюдение по месту жительства, с рекомендациями о проведении КТ через 3 месяца. Таким образом, в данном случае оценивался не рецидив, а продолженный рост остаточного компонента. В дальнейшем пациент был повторно госпитализирован и прооперирован в объеме радикального удаления остаточного компонента образования.

Лабораторные показатели (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, кислотно-щелочное состояние крови, биохимический анализ

крови) выполняли в первые сутки после операции. В последующем, по мере стабилизации состояния ребенка, отсутствии отклонений витальных показателей и лихорадки, проведение лабораторного контроля анализов не требовалось.

В случаях эндоскопического удаления опухоли, по завершении операции в полость носа, на стороне вмешательства, устанавливались гемостатические тампоны с оксицеллюлозой «Merocel» (Medtronic, США), с целью контроля гемостаза в раннем послеоперационном периоде. Тампоны удалялись в течение первых двух суток после операции. Полость носа осматривалась при помощи эндоскопа, выполнялся щадящий туалет полости носа, при необходимости удаление послеоперационного раневого отделяемого из полости носа, исключение признаков назальной ликвореи.

При применении наружных хирургических доступов, производились ежедневные перевязки с обработкой послеоперационной раны раствором антисептиков, контролем за состоятельностью швов и отсутствием воспалительных реакций в зоне вмешательства. Все пациенты в послеоперационном периоде получали обезболивающую терапию из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (при выраженном болевом синдроме, по решению врачебной комиссии, опиоидным анальгетиком центрального действия – трамадол 5%), антибактериальную терапию препаратами из группы цефалоспоринов широкого спектра действия, гемостатическую терапию транексамовой кислотой, по показаниям – противоотечную (дексаметазон) и инфузионную терапию водно-солевыми растворами (в случае нарушения кислотно-щелочного состояния, после клинически значимой интраоперационной кровопотери более 15% ОЦК).

Отдельного внимания заслуживают пациенты после реконструкции дефекта верхней челюсти свободным малоберцовым реваскуляризированным лоскутом. Эта группа требует более длительного восстановительного периода. Нахождение ребенка в течение первых 2-3 суток после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии позволяет обеспечить более детальный контроль как за послеоперационными изменениями функций организма, так и за состоянием

трансплантированных тканей. Выполняется ультразвуковая доплерография сосудистых анастомозов, контроль свертывающей системы крови на фоне антикоагулянтной терапии.

Катамнестическое наблюдение

В рамках динамического наблюдения компьютерная томография выполнялась каждые 6 месяцев после операции, при отсутствии признаков рецидива заболевания. При выявлении в ходе исследования подозрительного на рецидив образования в зоне операции, в каждом конкретном случае принималось решение о проведении либо хирургического вмешательства (second-look) с целью удаления этого компонента с его гистологической верификацией, либо о продолжении динамического наблюдения под контролем КТ. Это было коллегиальное решение, учитывающее клинические проявления заболевания, а также заключения врачей рентгенологов.

В ряде случаев дополнительный компонент, по данным послеоперационной КТ, был интерпретирован рентгенологом как «сомнительный», что требовало проведения дифференциальной диагностики между рецидивом образования и послеоперационными изменениями. Пример клинического наблюдения с подтвержденным рецидивом ЮОФ представлен на рисунке.

Пациентке, 10-ти лет, было выполнено оперативное вмешательство комбинированным доступом (трансназальный эндоскопический + доступ через переднюю стенку лобной пазухи с разрезом по брови). По данным КТ на 2 сутки после операции – образование удалено радикально, нет убедительных данных за остаточную опухоль. По данным КТ, выполненной через 6 месяцев отмечается появление изменений в послеоперационной области, которые сложно дифференцировать между рецидивом и послеоперационными изменениями (признаками репаративного неоостеогенеза). Пациентке было рекомендовано выполнить повторное исследование через 3 месяца, по данным которого был заподозрен рецидив в области медиальной стенки глазницы и решетчатого лабиринта, в связи с чем, было принято решение о проведении ревизионного оперативного вмешательства в

объеме трансназального эндоскопического удаления компонента. По результатам морфологического исследования был подтвержден рецидив ЮОФ. Ниже представлены изображения динамического КТ-исследования (рис. 13).

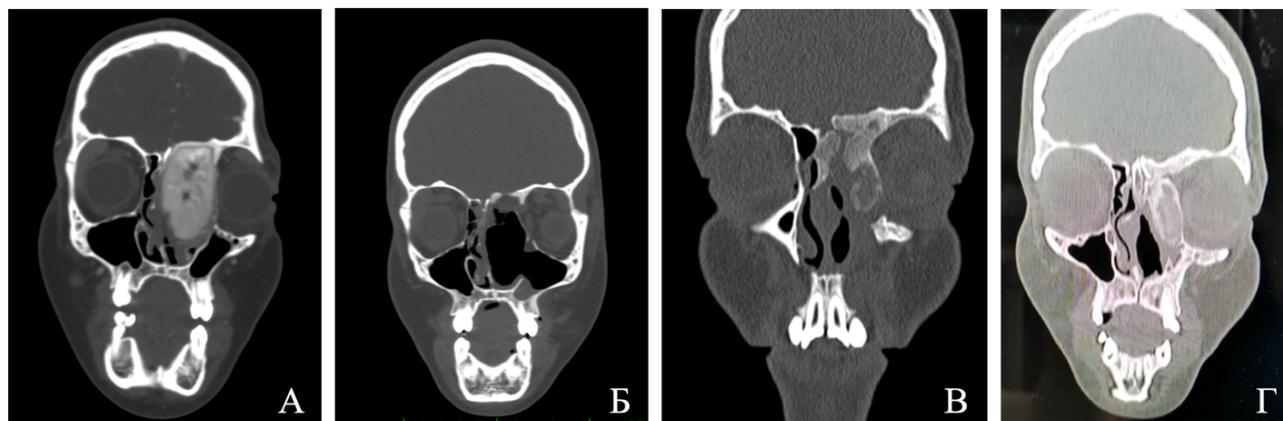


Рисунок 13. КТ-изображения пациента в корональной проекции (А – до операции; Б – 2-е послеоперационные сутки; В – 6 месяцев после операции; Г – 9 месяцев после операции)

Таким образом, 12 пациентам выполнено 16 повторных оперативных вмешательств, с целью удаления подозрительного компонента и его патоморфологической верификацией. В результате, в 10 случаях были обнаружены опухолевые клетки, тем самым подтвержден рецидив, и в 6 случаях материал гистологически был оценен как ткани с признаками неспецифического воспаления, изменения расценены как признаки репаративного неоостеогенеза.

Пациентам, которым проводилось ревизионное оперативное вмешательство в связи с наличием патологического компонента, подозрительного на рецидив, было ретроспективно произведено измерение объема и радиоденсивности образования по данным КТ для проведения сравнительного анализа.

На рисунке 14 также приведены клинические примеры пациентов, которым проводилась дифференциальная диагностика в послеоперационном периоде между рецидивом и послеоперационными изменениями (признаками репаративного неоостеогенеза), выполнялись ревизионные вмешательства, рецидив морфологически не был подтвержден.

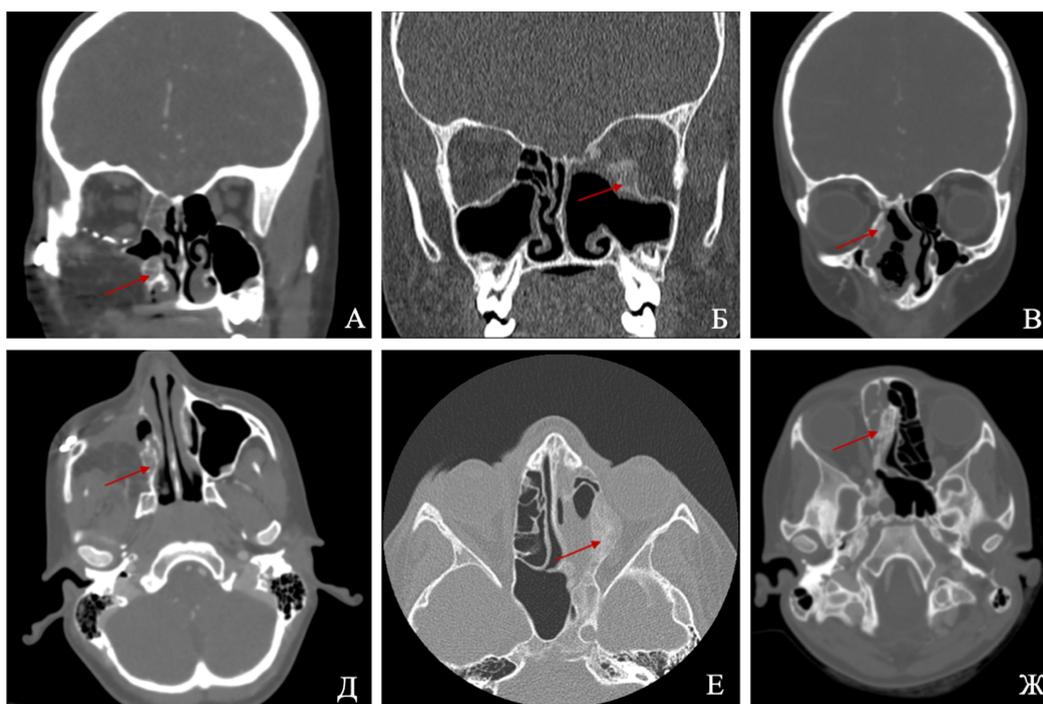


Рисунок 14. КТ-изображения пациентов в послеоперационном периоде (А,Б,В – корональная проекция; Д,Е,Ж – аксиальная проекция). А,Д – изображения пациента №1; Б,Е - изображения пациента №2; В,Ж - изображения пациента №3. Стрелками указан патологический компонент, подозрительный на наличие рецидива заболевания. Всем пациентам выполнялась ревизионная эндоскопическая операция, удаление suspicious образования. Во всех случаях гистологически рецидив не был подтвержден.

2.6 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Клиническая информация по больным была получена из электронной системы историй болезни НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

При анализе данных учитывался пол, возраст, клинические проявления заболевания, анамнез, результаты обследований и лечения, оценка субъективного состояния пациентов посредством анкетирования.

Катамнестические данные собраны путем телефонных интервью, письменного анкетирования по почте или очных консультаций пациентов в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

Для сбора, обработки и кодирования первичных данных использовалась программа для работы с электронными таблицами EXCEL. Описательный и доказательный анализ данных, проверка соблюдения условий применения статистических критериев, вывод результатов в графическом и табличном виде выполнялись преимущественно с помощью статистического пакета SPSS IBM Statistics V.26, а также с помощью статистического пакета STATA/MP8 18.0.

С целью оценки нормальности распределения количественных данных перед проведением сравнительного анализа последних, использовались следующие методы: статистический критерий Shapiro-Wilk normality test, оценивались коэффициенты асимметрии (skewness) и эксцесса (kurtosis), а также проверка подчинения данных закону нормального распределения с графическим построением гистограмм и квантильных диаграмм (Q-Q plots).

За традиционный уровень значимости исследования было принято 0,05. В связи с относительно малым объемом изучаемой выборочной совокупности, с целью коррекции ошибки II рода, за критический уровень значимости различий также принималась величина 0,1. Ошибка I рода (α -ошибка, ложноположительное заключение) – ситуация, когда отвергнута верная нулевая гипотеза (об отсутствии связи между явлениями или искомого эффекта). Ошибка II рода (β -ошибка, ложноотрицательное заключение) – ситуация, когда принята неверная нулевая гипотеза.

Во всех случаях для определения адекватных статистических критериев проводилась комплексная проверка на нормальность распределения и соблюдение необходимых условий применения статистического метода: для проверки гипотез о наличии статистической связи количественных данных в случае их ненормального распределения применялись непараметрические критерии: Манна-Уитни (Mann-Whitney U test), Краскела-Уоллиса, Вилкоксона и Фридмана; для проверки гипотезы о равенстве средних применялся однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для выявления факторов риска и возможных конфаундеров (дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода), а также для прогнозирования изменений количественных переменных

исхода применялся одно- и многофакторный линейный регрессионный анализ; для прогнозирования изменений качественных (категориальных) переменных исхода применялся одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ.

Для оценки качества построенных прогностических моделей применялся ROC-анализ с построением кривых. ROC-кривая демонстрирует зависимость количества верно классифицированных положительных примеров (чувствительность) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (специфичность). Проверка гипотез на наличие статистической связи между номинальными (категориальными) переменными, а также оценка силы и направления взаимосвязи между последними, проводилась с применением критериев χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие (χ^2 likelihood-ratio test) и точного двустороннего критерия Фишера (Fisher's exact test 2-sided).

Анализ выживаемости пациентов проводился с помощью анализа Каплана-Мейера и регрессионного анализа Кокса. Метод Каплана-Мейера используется для оценки доли объектов наблюдения (пациентов), у которых событие (рецидив) не произошло (функция выживания, выживаемость), для изучаемого момента времени в течение всего периода наблюдения. Регрессионный анализ Кокса используется для определения независимого влияния потенциальных факторов риска на скорость наступления события (рецидив/репаративная регенерация) за изучаемый промежуток времени.

Применение вышеуказанных статистических методов, несмотря на малое количество наблюдений, позволило произвести достоверный статистический анализ результатов наших наблюдений.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ДАННЫХ

3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 20 (48,8%) девочек и 21 (51,2%) мальчик с ювенильной оссифицирующей фибромой (20 пациентов с псаммоматозным типом ЮОФ и 21 - с трабекулярным.). Медиана возраста дебюта заболевания составила 9 лет 8 месяцев (минимальный – 1 год 2 месяца, максимальный – 17 лет 5 месяцев). Наибольшую группу составили пациенты в возрасте от 6 до 14 лет (n=30; 73,2%). Медиана длительности наблюдения пациента от развития инициальных клинических проявлений до выполнения первичного хирургического лечения (в т.ч. биопсии) составила 2 (1,0;6,0) месяца.

Случаев множественных ювенильных оссифицирующих фибром в изучаемой группе не было. Большинство пациентов были без сопутствующих заболеваний (n=38; 92,7%). У 3 (7,3%) больных отмечались следующие хронические заболевания: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (n=1), туберозный склероз головного мозга (n=1), симптоматическая эпилепсия (n=1), по поводу которых они получали соответствующую терапию.

В анамнезе 20 пациентов (48,8%) имелись данные о ранее проведенном по месту жительства хирургическом вмешательстве: биопсии новообразования у 14 пациентов и попытке удаления ЮОФ (резекции) у 6 пациентов. В 19 случаях было представлено патоморфологическое заключение с места жительства, из которых лишь в 4 случаях (21,1%) морфологический диагноз направившего учреждения совпадал с заключительным (ЮОФ), установленным в НМИЦ ДГОИ. Причины расхождения диагнозов и особенности дифференциальной диагностики ЮОФ будут освещены в подразделе 3.1.5.

Остальные пациенты (n=21) обратились в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева первично.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика исходных данных о пациентах

Изучаемый признак	Величина признака в группах исследования, Me (Q1; Q3; min-max)			Результаты статистического анализа
	Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования		
		ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)	
Возраст пациента на момент основной операции, в годах	10,7 (8,5;14,2; 1,3-17,8)	10,9 (9,4;14,6; 1,9-17,8)	10,4 (7,4;13,5; 1,3-16,7)	U=173,500 p=0,341
Возраст инициального развития симптомов, в месяцах	117,0 (89,5;157,5; 14,0-210,0)	122,0 (110,5;160,5; 30,0-210,0)	113,5 (78,0;147,3; 14,0-195,0)	U=157,000 p=0,167
Длительность наблюдения ¹ , в месяцах	2,0 (1,0;6,0; 1,0-69,0)	2,0 (1,0;6,0; 1,0-26,0)	3,0 (1,0;8,0; 1,0-69,0)	U=204,500 p=0,884
1 – длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до выполнения первичной операции				

Таблица 5 – Сравнительная характеристика данных о пациентах на предоперационном этапе

Изучаемый признак	Частота встречаемости признака, n (%)				Результаты статистического анализа
	Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования			
		ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)		
Гендерное соотношение	Ж	20 (48,8)	9 (42,9)	11 (55,0)	$\chi^2_{(1)} = 606$ p = 0,436
	М	21 (51,2)	12 (57,1)	9 (45,0)	
Наличие хирургического вмешательства в анамнезе по основному заболеванию	20 (48,8)	8 (38,1)	12 (60,0)	$\chi^2_{(1)} = 1,983$ p = 0,159	
Биопсия	14 (70,0)	6 (75,0)	8 (66,7)	Расчет не требуется	
Нерадикальное удаление ЮОФ	6 (30,0)	2 (25,0)	4 (33,3)	Расчет не требуется	
Наличие морфологического исследования операционного материала по месту жительства	19 (46,3)	7 (33,3)	12 (60,0)	$\chi^2_{(1)} = 2,964$ p = 0,085	
Корректный морфологический диагноз установлен по месту жительства	4 (21,1)	нет	4 (33,3)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,245	

Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал отсутствие статистических различий между двумя гистологическими типами ЮОФ по таким признакам, как: возраст дебюта заболевания, гендерное соотношение, возраст пациента на момент проведения основной операции (таблица 4, 5).

3.1.2 ЖАЛОБЫ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

Жалобы пациентов на момент поступления в стационар НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева представлена на рисунке 15.

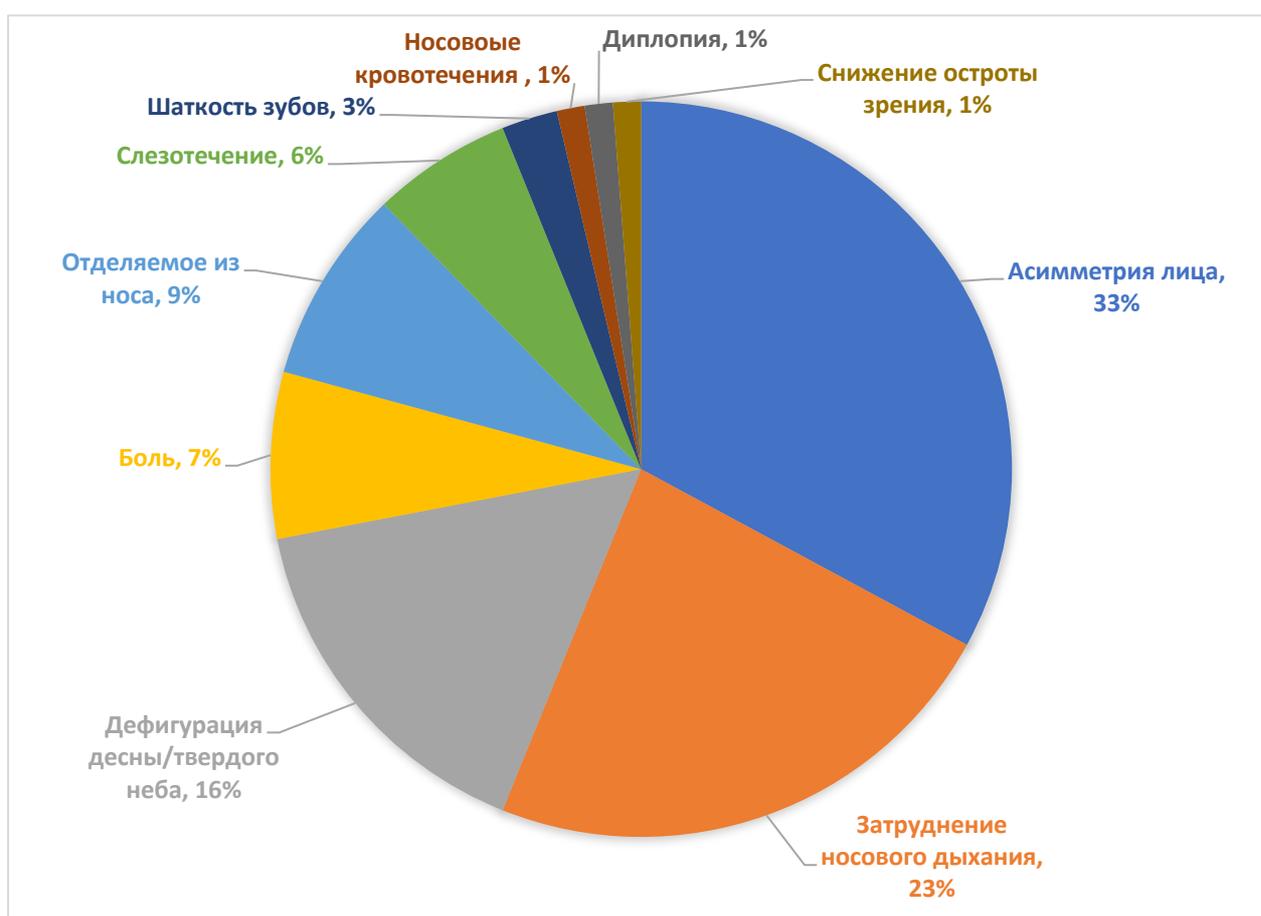


Рисунок 15. Распределение жалоб пациентов при поступлении.

В качестве наиболее распространенных жалоб выступали:

1. Асимметрия лица - встречалась у 27 (65,9%) пациентов, из которых 14 (34,2%) больных жаловались на одностороннее выстояние/смещение глазного яблока (экзофтальм) и 13 (31,7%) - на наличие выбухания/припухлости щеки с одной стороны;
2. Затруднение носового дыхания – отмечалось у 19 (47,5%) пациентов и имело преимущественно односторонний характер;
3. Дефигурация альвеолярного гребня и/или твердого неба, проявляющаяся пролабированием образования в полость рта - беспокоила 13 (31,7%) пациентов.

В число реже упоминаемых жалоб вошли:

1. Наличие отделяемого из полости носа – у 7 (17,1%) пациентов: слизистого (n=3; 7,3%) и слизисто-гнойного (n=4; 9,8%) характера;
2. Жалобы на боль - были отмечены у 6 (14,6%) пациентов, из которых 4 (9,8%) пациента предъявляли жалобы на головную боль и 2 (4,9%) – на боль в проекции новообразования;
3. Слезотечение - 5 (12,2%) пациентов;
4. Выпадение/шаткость зубов - 2 (4,9%) пациента;
5. Носовые кровотечения - 1 (2,4%) пациент;
6. Диплопия - 1 (2,4%) пациент;
7. Снижение остроты зрения - 1 (2,4%) пациент.

Таким образом асимметрия лица (рисунок 16, 17), затруднение носового дыхания и дефигурация альвеолярного гребня верхней челюсти и/или твердого неба являлись наиболее часто встречающимися симптомами на этапе первичного осмотра в отделении. У двух пациентов новообразование было выявлено случайно при проведении стоматологического обследования и после обследования по поводу травмы головы (n=2, 2,4%).



Рисунок 16. Фотографии пациентки с ЮОФ решетчатого лабиринта и полости носа слева, с вовлечением глазницы перед операцией. Отмечается экзофтальм 2 см слева.



Рисунок 17. Фотография пациента с ЮОФ верхней челюсти, полости носа, решетчатого лабиринта, с вовлечением глазницы перед оперативным вмешательством.

Результаты сравнительного анализа жалоб у пациентов с двумя типами ювенильной оссифицирующей фибромы представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнительная межгрупповая характеристика жалоб пациентов с ЮОФ

Изучаемый признак	Частота встречаемости признака, n (%)			Результаты статистического анализа
	Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования		
		ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)	
Случайная находка	2 (4,9)	нет	2 (10,0)	Exact Sig. (2-sided): $p_{(A-B)} = 0,232$
Затруднение носового дыхания	19 (47,5)	12 (57,1)	7 (36,8)	$\chi^2_{(1)} = 1,661$ $p = 0,197$
Экзофтальм	14 (34,2)	8 (38,1)	6 (30,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,299$ $p = 0,584$
Асимметрия лица	27 (65,9)	14 (66,7)	13 (65,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,013$ $p = 0,910$
Припухлость щеки, десны	13 (31,7)	7 (33,3)	6 (30,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,053$ $p = 0,819$
Выбухание во рту (альвеолярного/небного отростков)	13 (31,7)	5 (23,8)	8 (40,0)	$\chi^2_{(1)} = 1,248$ $p = 0,264$
Выделения из носа	7 (17,1)	5 (23,8)	2 (10,0)	Exact Sig. (2-sided): $p_{(A-B)} = 0,410$
Носовые кровотечения	1 (2,4)	1 (4,8)	нет	Расчет не требуется
Боль	6 (14,6)	3 (14,3)	3 (15,0)	Расчет не требуется
Диплопия	1 (2,4)	1 (4,8)	нет	Расчет не требуется
Слезотечение	5 (12,2)	2 (9,5)	3 (15,0)	Exact Sig. (2-sided): $p_{(A-B)} = 0,663$
Нарушение зрения	1 (2,4)	1 (4,8)	нет	Расчет не требуется
Выпадение/шаткость зубов	2 (4,9)	1 (4,8)	1 (5,0)	Расчет не требуется

По результатам сравнительного анализа жалоб пациентов в зависимости от гистологического типа ювенильной оссифицирующей фибромы (ЮТОФ и ЮПОФ), не было выявлено статистических различий (таблица 6).

3.1.3 ОПИСАНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

Следует отметить, что заболевание манифестировало, как правило, при крупном размере опухоли (медиана объема образования - 21 см³/мл), которая в большинстве случаев распространялась сразу в несколько анатомических областей. Наиболее часто вовлеченными анатомическими структурами в нашем исследовании были: верхнечелюстная пазуха (n=31; 75,6%) полость носа (n=30; 73,2%), глазница (n=28; 68,3%), решетчатый лабиринт (n=25; 61,0%), верхняя челюсть (n=17; 48,57%), основание черепа (n=22; 53,7%), тело (n=18; 43,9%) и альвеолярный отросток верхней челюсти (n=16; 39,0%). Вовлечение всех анатомических структур по частоте представлено на рисунке 18.

У большинства пациентов поражение носило односторонний характер: у 20 (48,8%) пациентов опухоль была расположена справа, у 19 (46,3%) пациентов – слева. В двух клинических наблюдениях (4,9%) была отмечена срединная локализация опухоли, с преимущественным поражением правой стороны.

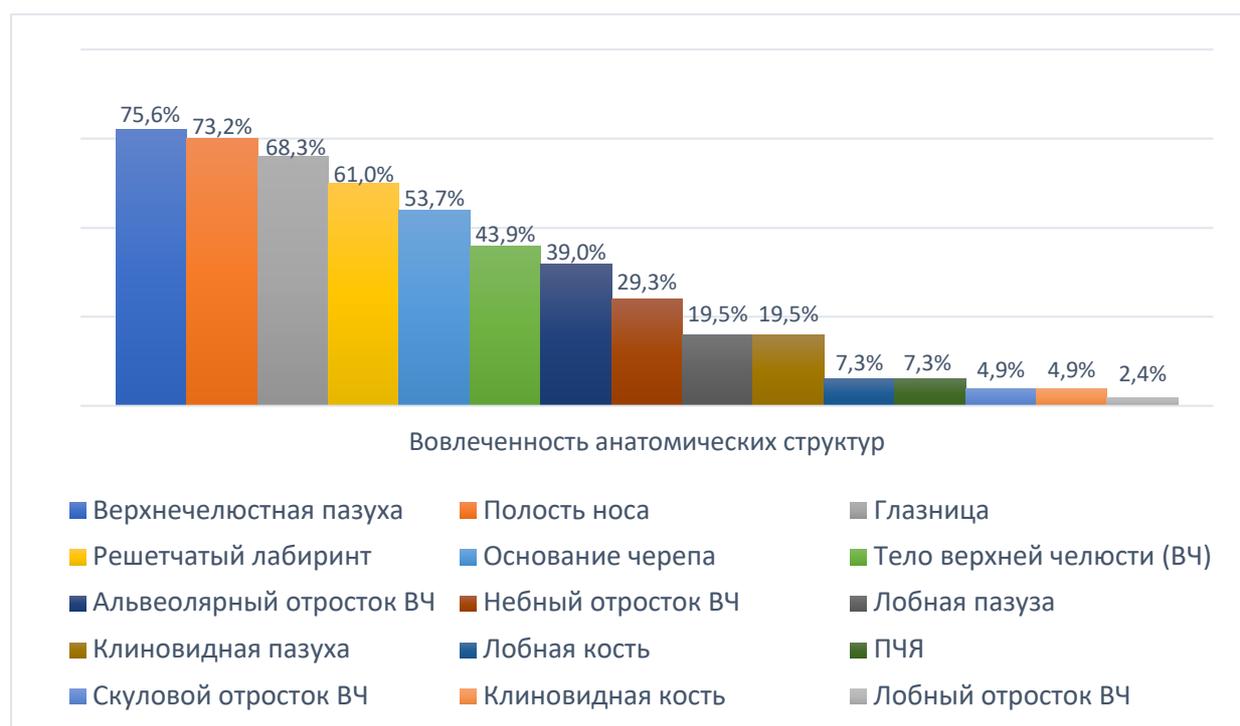


Рисунок 18. Вовлеченность анатомических структур при ЮОФ

Таблица 7 - Сравнительная межгрупповая характеристика ЮОФ по локализации образования

Изучаемый признак		Частота встречаемости признака, n (%)			Результаты статистического анализа
		Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования		
			ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)	
Сторона поражения	Левая	19 (46,3)	8 (38,1)	11 (55,0)	$\chi^2_{(2)} = 1,257$ p = 0,533
	Правая	20 (48,8)	12 (57,1)	8 (40,0)	
	Срединно	2 (4,9)	1 (4,8)	1 (5,0)	
Преимущественная локализация поражения	Синоназальная	25 (61,0)	14 (66,7)	11 (55,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,587$ p = 0,444
	Челюстная	16 (39,0)	7 (33,3)	9 (45,0)	
Полость носа		30 (73,2)	15 (71,4)	15 (75,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,067$ p = 0,796
Решетчатый лабиринт		25 (61,0)	15 (71,4)	10 (50,0)	$\chi^2_{(1)} = 1,993$ p = 0,158
Глазница		28 (68,3)	16 (76,2)	12 (60,0)	$\chi^2_{(1)} = 1,248$ p = 0,264
Основание черепа ¹		22 (53,7)	16 (76,2)	6 (30,0)	$\chi^2_{(1)} = 9,131$ p = 0,003
Клиновидная пазуха		8 (19,5)	6 (28,6)	2 (10,0)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,238;
Клиновидная кость		2 (4,9)	2 (9,5)	нет	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,488;
Лобная пазуха		8 (19,5)	4 (19,0)	4 (20,0)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 1,000;
Лобная кость		3 (7,3)	3 (14,3)	нет	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,232;
Передняя черепная яма		3 (7,3)	3 (14,3)	нет	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,232;
Тело верхней челюсти		18 (43,9)	5 (23,8)	13 (65,0)	$\chi^2_{(1)} = 7,276$ p = 0,007
Верхнечелюстная пазуха		31 (75,6)	13 (61,9)	18 (90,0)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,067;
Альвеолярный отросток верхней челюсти		16 (39,0)	5 (23,8)	11 (55,0)	$\chi^2_{(1)} = 4,268$ p = 0,039
Небный отросток верхней челюсти		12 (29,3)	4 (19,0)	8 (40,0)	$\chi^2_{(1)} = 2,201$ p = 0,138
Скуловой отросток верхней челюсти		2 (4,9)	нет	2 (10,0)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,232;
Лобный отросток верхней челюсти		1 (2,4)	нет	1 (5,0)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,488;

1 – Основание черепа –при вовлечении в патологический процесс одной или нескольких из следующих анатомических структур: задней стенки лобной пазухи, обонятельной ямки, крыши решетчатого лабиринта, задней/верхней/латеральной стенок клиновидной пазухи.

При сравнении двух типов ЮОФ обращает на себя внимание клинически значимая разница в локализации образования. Отмечается тенденция к расположению ЮТОФ чаще в области тела верхней челюсти и ее отростков, а ЮПОФ – в области основания черепа, клиновидной пазухи, решетчатого лабиринта, орбиты, передней черепной ямы (таблица 7).

Проведенный сравнительный анализ относительно локализации ЮОФ в зависимости от гистологического типа выявил следующие статистически значимые различия: псаммоматозный тип чаще встречался в области основания черепа ($p < 0,05$), а трабекулярный тип превалировал при поражении тела и альвеолярного отростка верхней челюсти ($p < 0,05$).

3.1.4 ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛУЧЕВОЙ СЕМИОТИКИ ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИ- ФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМЫ

При сравнительной оценке общих рентгенологических характеристик (размер, объем и плотность) ЮПОФ и ЮТОФ на пред- и послеоперационном этапе не продемонстрировал значимых различий (таблица 8). В свою очередь анализ рентгенологических особенностей опухоли показал статистически значимое преобладание признака «резорбция корней зубов» ($p < 0,05$), а также клинически значимое преобладание признаков «выпадение зубов», «смещение корней зубов» у пациентов с трабекулярным типом ЮОФ, что вероятнее всего связано с преимущественной локализацией ЮТОФ в области верхней челюсти (таблица 9).

Таблица 8 - Рентгенологические характеристики ЮОФ по данным КТ на пред- и послеоперационном этапе

Изучаемый признак		Величина признака в группах исследования, Ме (Q1; Q3; min-max)			Результаты статистического анализа
		Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования		
			ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)	
Размеры опухолевого процесса, в мм	Длина	34,0 (27,5;43,0; 15,0 – 77,0)	37,0 (26,0;44,5; 16,0 – 66,0)	33,0 (28,5;41,8; 15,0 - 77,0)	U=202,000 p=0,835
	Высота	32,0 (27,0;40,0; 13,0 – 84,0)	32,0 (27,5;44,0; 15,0 – 48,0)	33,0 (24,0;37,0; 13,0 – 84,0)	U=205,000 p=0,896
	Ширина	35,0 (30,5;45,5; 20,0 – 101,0)	36,0 (31,5;45,5; 20,0 – 61,0)	32,0 (25,5;46,0; 20,0 – 101,0)	U=182,500 p=0,472
Объем образования ¹ , в мл		21,0 (12,1;30,3; 3,7 – 334,0)	21,5 (13,5;31,5; 3,7 – 77,0)	20,5 (10,0;30,6; 4,0 – 334,0)	U=180,500 p=0,441
Объем образования ² , в мл		1,0 (0,6;2,0;0,3 – 10,0)	0,9 (0,6;2,2; 0,3 – 10,0)	1,3 (0,6;2,0;0,3 – 9,1)	U=200,500 p=0,804
Плотность по Хаунсфилду ¹ , в HU	Минимальная	19,0 (2,0;38,5; -377,0 – 201,0)	23,0 (-1,0; 40,0; -377,0 – 201,0)	17,5 (3,0;38,3; -190,0 – 157,0)	U=207,000 p=0,938
	Средняя (натив)	94,0 (58,0;192,5; 32,0 – 1006,0)	111,0 (60,0;214,5; 35,0 – 423,0)	81,5 (54,0;115,8; 32,0 – 1006,0)	U=159,500 p=0,188
	Максимальная	393,0 (245,5;758,0; 97,0 – 1947,0)	546,0 (277,5;775,5; 141,0 – 1142,0)	330,5 (204,5;581,5; 97,0 – 1947,0)	U=163,500 p=0,225
Средняя плотность по Хаунсфилду ² , в HU		321,7 (163,2;380,4; 59,0 – 548,0)	321,7 (153,5;415,0; 59,0 – 548,0)	316,5 (165,3;360,4; 70,0 – 414,0)	U=787,000 p=0,549
Средняя интенсивность сигнала после контрастного усиления, в HU		124,5 (93,5;210,5; 52,0 – 466,0)	142,0 (95,0;413,0; 59,0 – 466,0)	112,0 (89,0;141,0; 52,0 – 384,0)	U=58,000 p=0,204
1 – Данные, полученные на предоперационном этапе; 2 – Данные, полученные на послеоперационном этапе в ходе катамнестического наблюдения					

Таблица 9 – Рентгенологические особенности ЮОФ, выявленные по данным КТ на предоперационном этапе

Исследуемый признак	Частота встречаемости признака, n (%)			Результаты статистического анализа
	Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования		
		ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)	
Наличие костного ободка	30 (73,2)	14 (66,7)	16 (80,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,938$ p = 0,333
Наличие аневризмальных костных кист	10 (24,4)	5 (23,8)	5 (25,0)	Расчет не требуется
Наличие гиперденсивных включений	26 (63,4)	13 (61,9)	13 (65,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,042$ p = 0,837
Тотальное поражение альвеолярного отростка	13 (31,7)	4 (19,0)	9 (45,0)	$\chi^2_{(1)} = 3,245$ p = 0,072
Смещение корней зубов	13 (31,7)	4 (19,0)	9 (45,0)	$\chi^2_{(1)} = 3,245$ p = 0,072
Резорбция корней зубов	5 (12,2)	нет	5 (25,0)	Exact Sig. (2-sided): p_(A-B) = 0,021
Выпадение зубов,	5 (12,2)	1 (4,8)	4 (20,0)	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,184
Вовлечение каналов сонных артерий	2 (5,1)	2 (10,0)	нет	Exact Sig. (2-sided): p _(A-B) = 0,487

Несмотря на отсутствие выявления большого количества отличительных рентгенологических признаков между двумя типами ЮОФ, проведенный анализ позволил сформулировать особенности заболевания, которые необходимо знать и учитывать при постановке заключительного диагноза.

В нашем исследовании медиана объема образования у первичных пациентов составляла 21,0 см³ /мл (12,1;30,3; 3,7 – 334,0), медиана размеров образования (длина x ширина x высота) – 34 x 32 x 35 мм (минимальный размер в одном измерении 13 мм, максимальный – 101 мм). Медиана средней плотности (радиоденсивности) на нативных изображениях равнялась 94,0 HU (58,0;192,5; 32,0 – 1006,0), средней интенсивности сигнала после контрастного усиления – 124,5 HU (93,5;210,5; 52,0 – 466,0). Костный гиперденсивный ободок по периферии опухоли

(n=30; 73,2%) и гиперденсивные включения в структуре опухоли (n=26; 63,4) встречались более чем у половины пациентов (таблица 8,9).

Таким образом, характерная для ювенильной оссифицирующей фибромы КТ-картина может быть представлена следующими особенностями:

- форма опухоли, приближенная к сферической/овальной;
- образование имеет четкие границы с окружающими тканями и окружено костным гиперденсивным ободком;
- образование выглядит менее плотным, чем нормальная кость. Соотношение костного и фиброзного компонентов в структуре опухоли обуславливает различную степень рентгенпрозрачности и рентгенплотности образования, характерно наличие дополнительных включений (оссификатов).

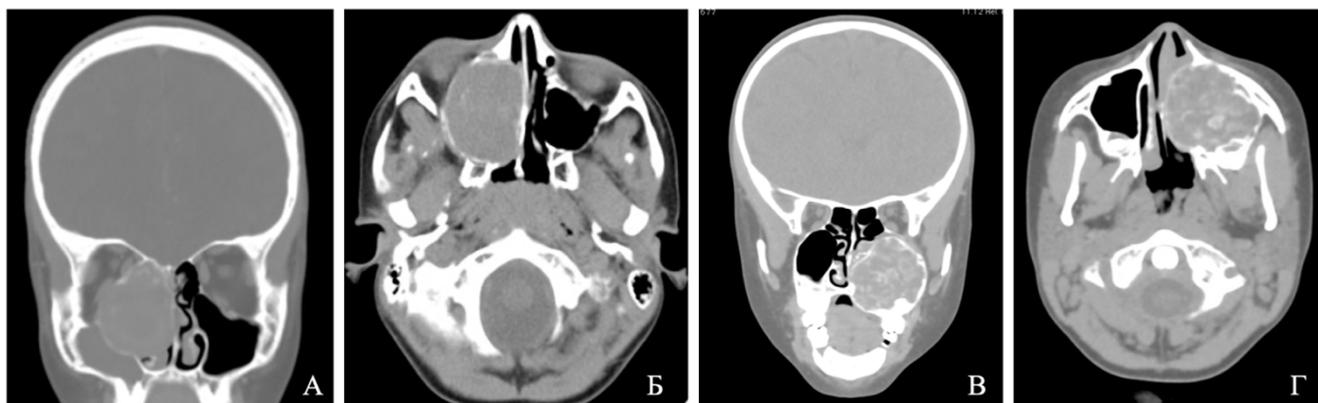


Рисунок 19. Характерная КТ-картина ювенильной оссифицирующей фибромы. А,Б – КТ - изображения пациента №1 (А – корональная проекция, Б – аксиальная проекция); В,Г – КТ-изображения пациента №2 (В – корональная проекция, Г – аксиальная проекция).

Однако, важно отметить, что рентгенологические особенности ЮОФ, указанные выше, не являются патогномоничными только для изучаемого заболевания, дифференциальный диагноз также должен проводиться с рядом заболеваний, таких как: центральная гигантоклеточная гранулема, амелобластома, остеосаркома, фолликулярная киста, миофиброма, фиброзная дисплазия и др.

Для визуального представления variability КТ-картины ЮОФ, ниже приведен рисунок, на котором представлены 10 клинических примеров пациентов с изучаемым новообразованием.

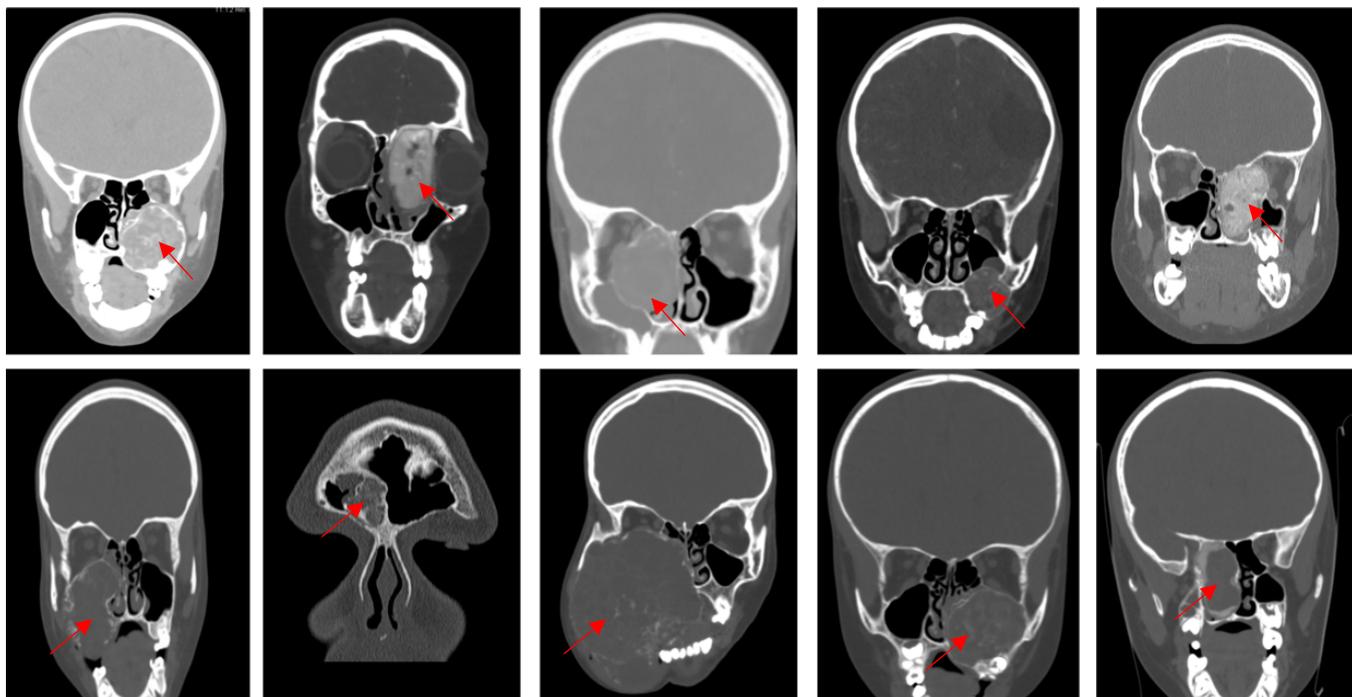


Рисунок 20. КТ- изображения пациентов с ЮОФ в корональной проекции (верхний ряд – псаммоматозный тип, нижний ряд – трабекулярный тип ЮОФ). Пациенты получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева.

3.1.5 Дифференциальная диагностика ювенильной оссифицирующей фибромы

Как ранее было отмечено, в анамнезе у 20-ти пациентов (48,8%) имелись данные, о ранее проведенном по месту жительства хирургическом вмешательстве: биопсии новообразования у 14 пациентов и попытке удаления ЮОФ (резекции) у 6 пациентов. В 19 случаях было представлено патоморфологическое заключение с места жительства, из которых лишь в 4 случаях (21,1%) был установлен корректный морфологический диагноз. Сравнительная оценка расхождения диагноза представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Расхождение морфологического диагноза у пациентов, которым проводилось предшествующее хирургическое вмешательство по месту жительства.

Морфологический диагноз направившего учреждения (установленный пациенту по месту жительства)	Заключительный морфологический диагноз НМИЦ ДГОИ	Количество пациентов, n
Фиброзная дисплазия	ЮТОФ	5
	ЮПОФ	3
Оссифицирующая фиброма	ЮПОФ	1
Остеосарком low-grade	ЮПОФ	1
Остеобластома	ЮТОФ	1
Фолликулярная киста	ЮПОФ	1
Остеоидная остеосаркома / менингиома	ЮТОФ	1
Веретеночлеточная опухоль	ЮПОФ	1
Костная киста	ЮПОФ	1

Таким образом, следует отметить, что «фиброзная дисплазия» являлась наиболее частым морфологическим диагнозом, который был поставлен пациентам с ювенильной оссифицирующей фибромой перед поступлением в НМИЦ ДГОИ (n=8; 53,3%). Данный факт обусловлен гистологическим сходством, наличием, так называемых, «перекрещивающихся» схожих признаков у заболеваний из группы доброкачественных фиброзно-костных поражений (ДФКП). Поэтому «золотым стандартом» морфологической дифференциальной диагностики ДФКП, в том числе ЮОФ, является учет клинической, рентгенологической и гистологической картин в совокупности при постановке диагноза.

Несмотря на гистологическое сходство, ЮОФ и ФД имеют клинко-рентгенологические дифференциально-диагностические признаки [19-21].

Для фиброзной дисплазии патогномичным рентгенологическим признаком является изменение патологического участка по типу «матового стекла», четкие границы образования, конфигурация которого повторяет контуры костных структур по типу «вздутия кости». Очаги фиброзной дисплазии могут встречаться как в нескольких костях скелета, в т.ч. черепа (полиоссальная форма), так и поражать одну кость (монооссальная форма). Для ФД характерен дебют также в детском и молодом возрасте, однако возрастной диапазон манифестации заболевания, как правило, более вариабелен и, нередко, ФД может быть обнаружена во взрослом возрасте в качестве случайной находки.

Иллюстрируемые ниже клинические случаи дифференциального диагноза, также являются опытом работы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (рис. 21).

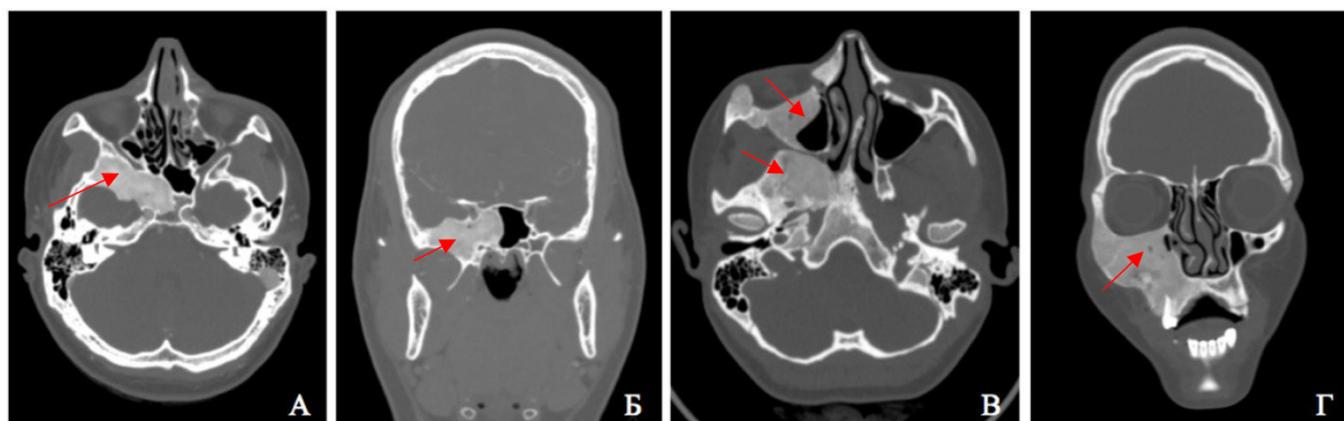


Рисунок 21. Характерная КТ-картина фиброзной дисплазии. А,Б – КТ - изображения пациента №1 с монооссальной формой ФД, с поражением клиновидной кости справа (А – корональная проекция, Б – аксиальная проекция), В,Г – КТ-изображения пациента №2 с полиоссальной краниофациальной формой ФД, с поражением верхней челюсти, скуловой и клиновидной костей справа (В – корональная проекция, Г – аксиальная проекция). Стрелками указано поражение.

Магнитно-резонансная томография является дополнительным методом исследования, позволяющим оценивать взаимоотношение образования с мягкоткан-

ными структурами, при выраженной компрессии глазницы, интракраниальном распространении опухоли. Также данный метод позволяет получить дополнительную информацию относительно дифференциальной диагностики мягкотканного компонента опухоли с кистозными/воспалительными изменениями в послеоперационной полости в случае рецидива заболевания (рис. 22).

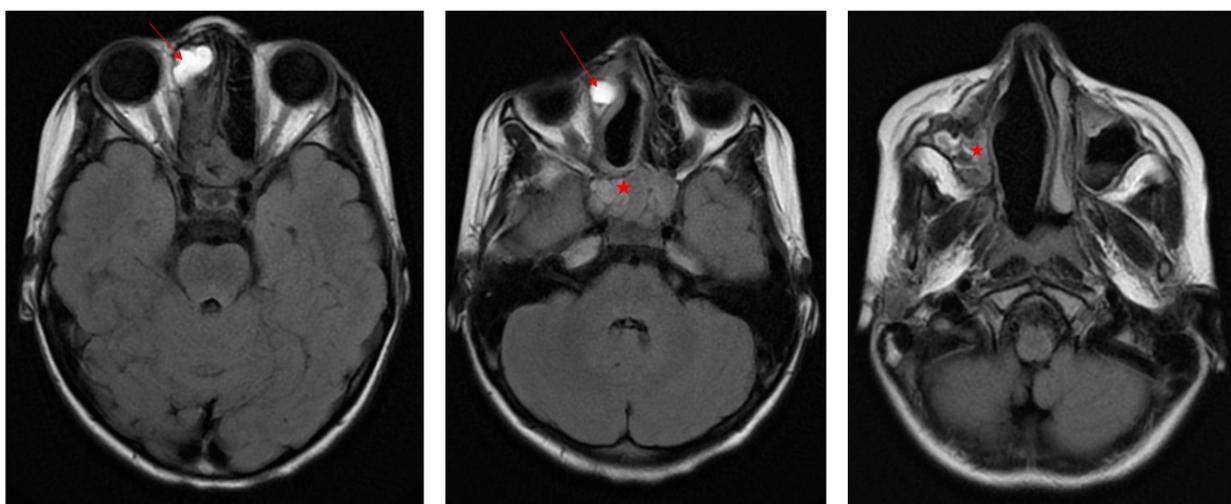


Рисунок 22. МРТ - изображения пациента через 1 год после удаления ЮОФ синоназальной области и основания черепа справа, в режиме T2 FLAIR (с ослаблением сигнала от свободной жидкости), в аксиальной проекции. Стрелкой указано образование подозрительное на рецидив в проекции медиальной стенки орбиты и передних ячеек решетчатого лабиринта справа; звездочкой указаны послеоперационные инфильтративно-воспалительные изменения слизистой верхнечелюстной и клиновидной пазух. Пациентке было выполнено ревизионное эндоскопическое удаление образования, подтвержден рецидив ЮОФ в области решетчатого лабиринта и медиальной стенки орбиты.

3.1.6 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МЕЖГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Сравнительный межгрупповой анализ характеристик оперативного вмешательства представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ характеристик оперативного вмешательства

Изучаемый признак		Выборочная совокупность (n=41)	Группы исследования		Результаты статистического анализа
			ЮПОФ (n=20)	ЮТОФ (n=21)	
Продолжительность хирургического этапа операции, в мин Ме (Q1; Q3; min-max)		140,0 (90,0;182,5; 40,0-720,0)	160,0 (104,5;285,0; 40,0-720,0)	117,5 (81,3;168,8; 50,0-250,0)	U=144,500 p=0,087
Вид применяемого хирургического доступа, n (%)	Эндоскопический	13 (31,7)	9 (42,9)	4 (20,0)	$\chi^2_{(1)} = 2,523$ p = 0,283
	Наружный	21 (51,2)	9 (42,9)	12 (60,0)	
	Комбинированный	7 (17,1)	3 (14,3)	4 (20,0)	
Объем интраоперационной кровопотери, в мл Ме (Q1; Q3; min-max)		460,0 (250,0;950,0;30,0 – 2500,0)	500,0 (320,0;1100,0; 50,0 – 2000,0)	425,0 (202,5;975,0; 30,0 – 2500,0)	U=183,500 p=0,489
Объем интраоперационной кровопотери, в % ОЦК Ме (Q1; Q3; min-max)		17,9 (9,0;40,1; 1,1 – 88,9)	17,9 (11,9;37,5; 1,14 – 88,9)	18,3 (6,8;44,5; 2,3 – 81,2)	U=204,000 p=0,876
Клиническая значимость объема интраоперационной кровопотери, n (%)	Менее 15% ОЦК	17 (41,5)	8 (38,1)	9 (45,0)	$\chi^2_{(2)} = 1,967$ p = 0,374
	15 – 29 %ОЦК	10 (24,4)	37 (33,1)	3 (15,0)	
	Более 30 %ОЦК	14 (34,1)	6 (28,6)	8 (40,0)	
Наличие гемотрансфузии, n (%)		20 (48,8)	11 (25,4)	9 (45,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,224$ p = 0,636
Наличие симультанного реконструктивного этапа, n (%)	Симультанный	17 (41,5)	7 (33,3)	10 (50,0)	$\chi^2_{(1)} = 1,178$ p = 0,278
	Отсроченный	2 (4,9)	нет	2 (10,0)	Exact Sig. (2-sided): p(A-B) = 0,232

Продолжение таблицы 11

Наличие интраоперационных осложнений, n (%)	1 (2,4)	нет	1 (5,0)	Exact Sig. (2-sided): $p_{(A-B)} = 0,488$
Наличие послеоперационных осложнений, n (%)	9 (22,0)	4 (19,0)	5 (25,0)	Exact Sig. (2-sided): $p_{(A-B)} = 0,719$
Необходимость нахождения в ОРИТ, n (%)	13 (31,7)	7 (33,3)	6 (30,0)	$\chi^2_{(1)} = 0,053$ $p = 0,819$
Продолжительность нахождения в ОРИТ, в сутках Me (Q1; Q3; min-max)	1,0 (1,0;2,0; 1,0 – 6,0)	1,0 (1,0;3,0; 1,0 – 6,0)	1,0 (1,0;1,0; 1,0 – 1,0)	U=12,000 $p=0,082$

Проведенный сравнительный анализ не продемонстрировал статистически значимых различий в интраоперационных характеристиках в зависимости от гистологического типа ювенильной оссифицирующей фибромы (таблица 11).

Однако, следует обратить внимание на важные интраоперационные характеристики, отражающие сложность хирургического лечения изучаемого новообразования:

- медиана объема кровопотери составила 460 мл, а медиана кровопотери в процентах от ОЦК – 17,9%;

- почти половине пациентов потребовалась гемотрансфузия компонентов крови (n=20, 48%);

- у тринадцати пациентов (31,7%) была необходимость в нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии в послеоперационном периоде;

- применялись различные варианты хирургических доступов (эндоскопический трансназальный/наружный/комбинированный), в 17 случаях (41,5%) после удаления опухоли одномоментно выполнялась реконструкция пострезекционного дефекта.

Вышеперечисленные факторы указывают на необходимость проведения операций данной группе пациентов в условиях многопрофильного стационара с мультидисциплинарной бригадой хирургов и техническим оснащением операционной необходимым инструментарием и оборудованием, наряду с наличием средств для

обеспечения адекватного гемостаза, возможностью выполнения гемотрансфузии и лечения в условиях отделения реанимации.

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО МЕЖГРУППОВОГО АНАЛИЗА ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.2.1 АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ ВЫШЕ 15% ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

В ходе нашего исследования была выявлена закономерность относительно длительности оперативного вмешательства и объема клинически значимой интраоперационной кровопотери выше 15% объема циркулирующей крови (ОЦК).

Согласно данным, представленным на графиках (рис. 23) медиана продолжительности хирургического этапа первичной операции по удалению ЮОФ в условиях НМИЦ ДГОИ составила 140,0 (90,0; 182,5; 40,0 – 720,0) мин. При этом объем интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК статистически и клинически значимо сопряжен с более продолжительным хирургическим этапом: 165 (121,3; 205,0; 50,0 – 720,0) мин при интраоперационной кровопотере выше 15% ОЦК против 90,0 (77,5; 155,0; 40,0 – 300,0) мин.

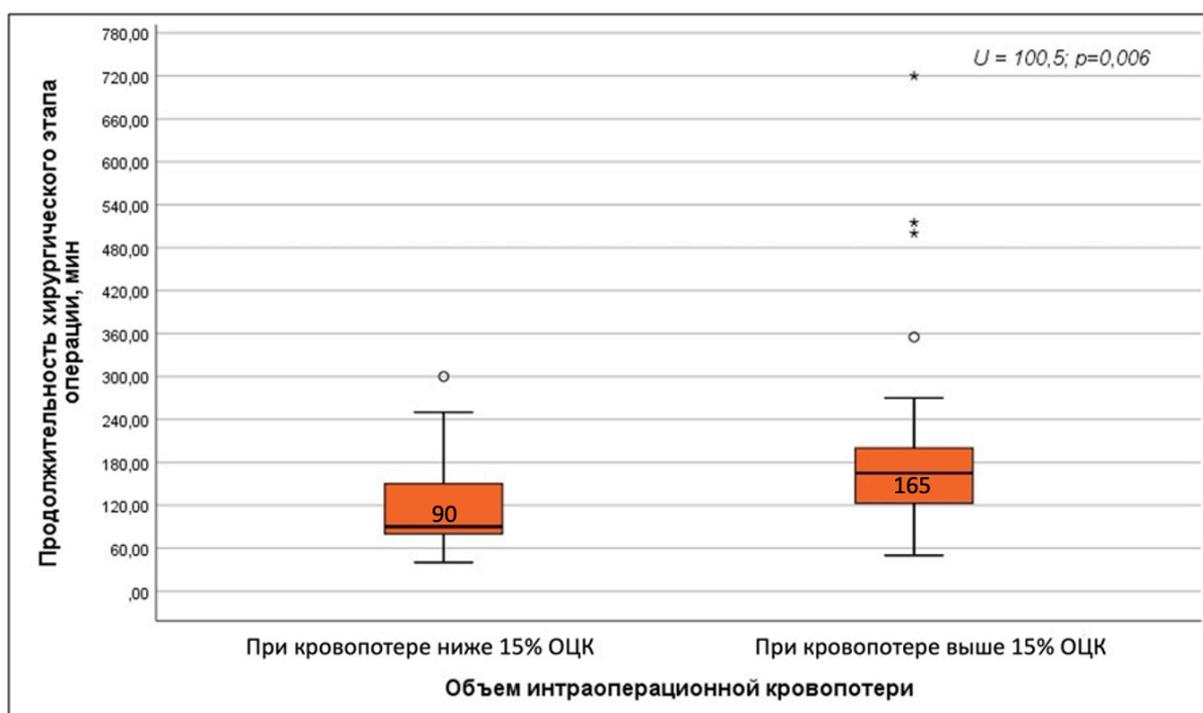


Рисунок 23 – Продолжительность хирургического этапа в зависимости от объема интраоперационной кровопотери.

Потенциально негативное влияние продолжительности операции на степень интраоперационной кровопотери требует дальнейшего изучения, свидетельствует о значимости выполнения хирургического лечения в условиях специализированного лечебного учреждения с подготовленным персоналом и необходимым инструментальным оснащением, с целью сокращения длительности оперативного вмешательства при удалении ЮОФ.

Результаты сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери в зависимости от гистологического типа опухоли и ее преимущественной локализации отображены на рисунке 24.

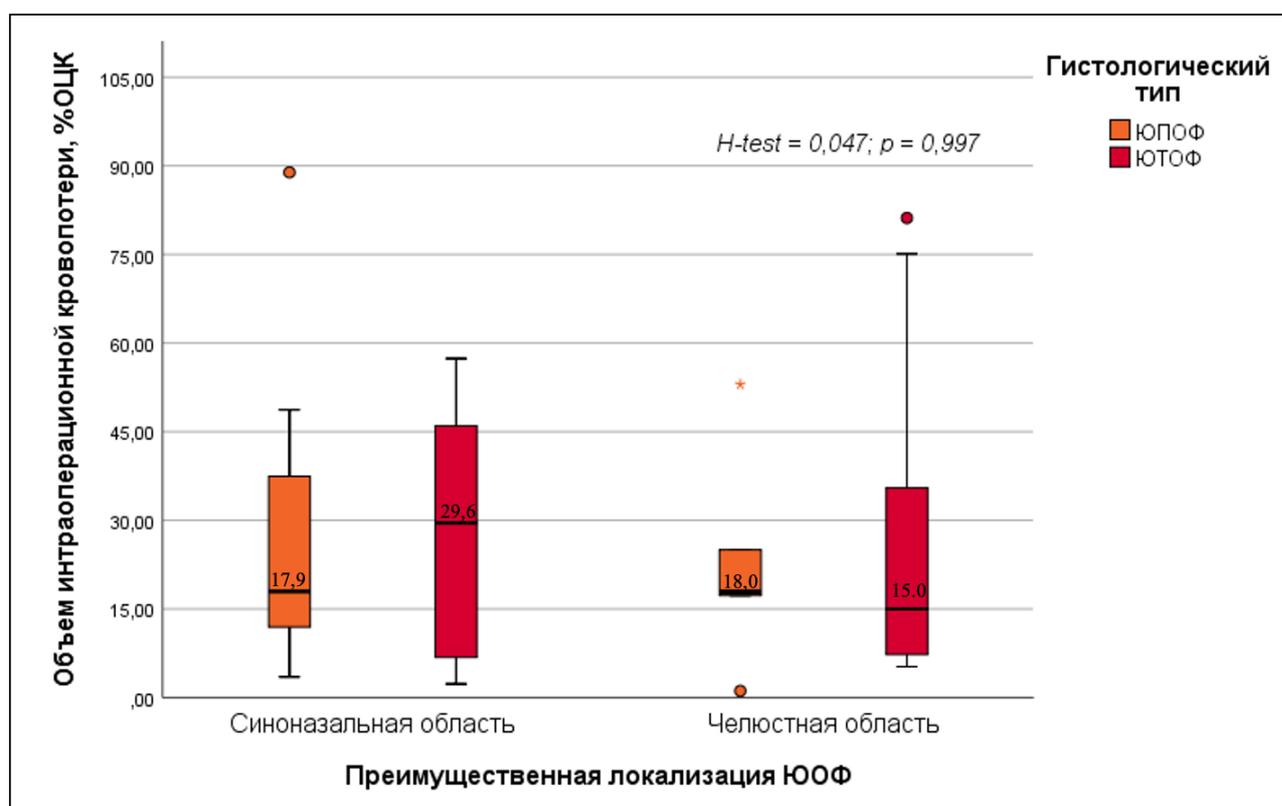


Рисунок 24 – Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от гистологической природы (ЮПОФ против ЮТОФ) и преимущественной локализации (синазальная и челюстная область).

Согласно полученным данным (рис. 24), несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($H=0,047$; $p=0,997$), при ЮТОФ преимущественно

синоназальной локализации отмечалась наиболее высокая интраоперационная кровопотеря, а при ЮТОФ челюстной локализации – наиболее низкая (29,6 %ОЦК против 18,0; 17,9; 15,0 %ОЦК).

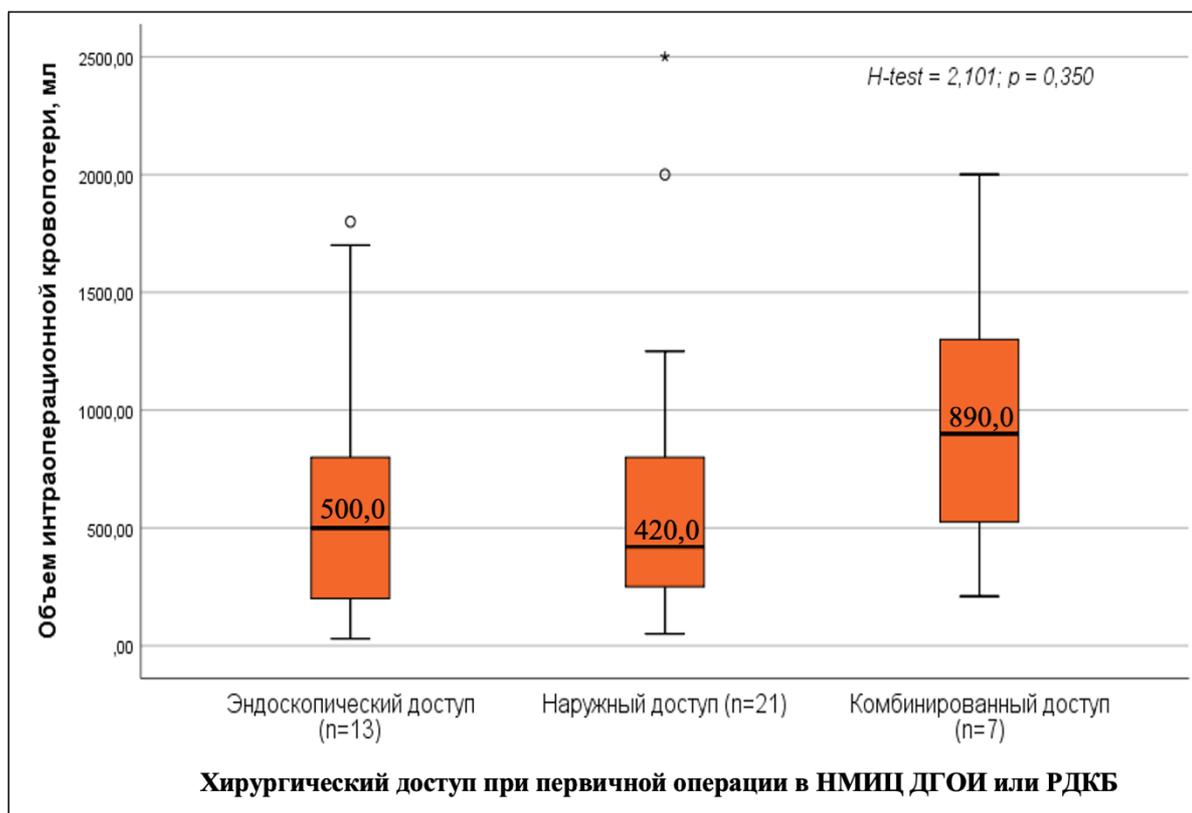


Рисунок 25(а) – Объем интраоперационной кровопотери в мл в зависимости от хирургического доступа.

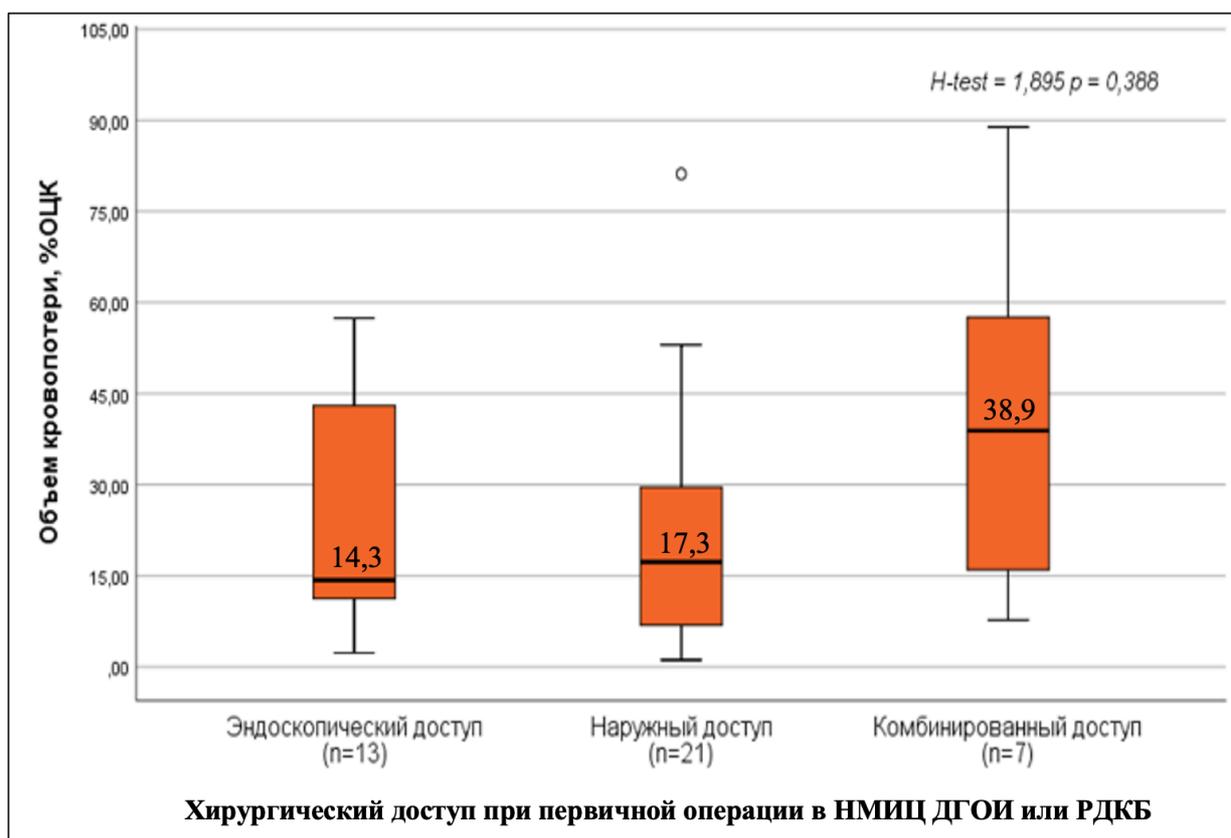


Рисунок 25(б) – Объем интраоперационной кровопотери в % ОЦК в зависимости от хирургического доступа.

При оценке интраоперационной безопасности пациентов, вне зависимости от применяемого хирургического доступа отмечалась высокая кровопотеря, что обусловлено морфологической природой опухоли (рис. 25). При этом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий объема кровопотери, выраженной, как в мл ($N=2,101$; $p=0,350$) так и в %ОЦК ($N=1,895$; $p=0,388$), отмечался клинически значимый более низкий объем кровопотери при применении эндоскопического доступа по сравнению с наружным и комбинированным доступами: только в случае эндоскопического доступа медиана объема кровопотери была ниже критического порога 15%ОЦК (14,3 %ОЦК против 17,3 и 38,9 %ОЦК соответственно). Данные, представленные на рисунке 25 также наглядно демонстрируют необходимость оценки кровопотери не только в абсолютном значении (мл), но и в %ОЦК, т.к. в противном случае это может приводить к некорректной интерпретации результатов: так, в нашем исследовании объем кровопотери выраженный

в мл при наружном доступе оказался ниже, чем при эндоскопическом (420 мл против 500 мл соответственно), что с клинической точки зрения, при оценке %ОЦК не является корректным.

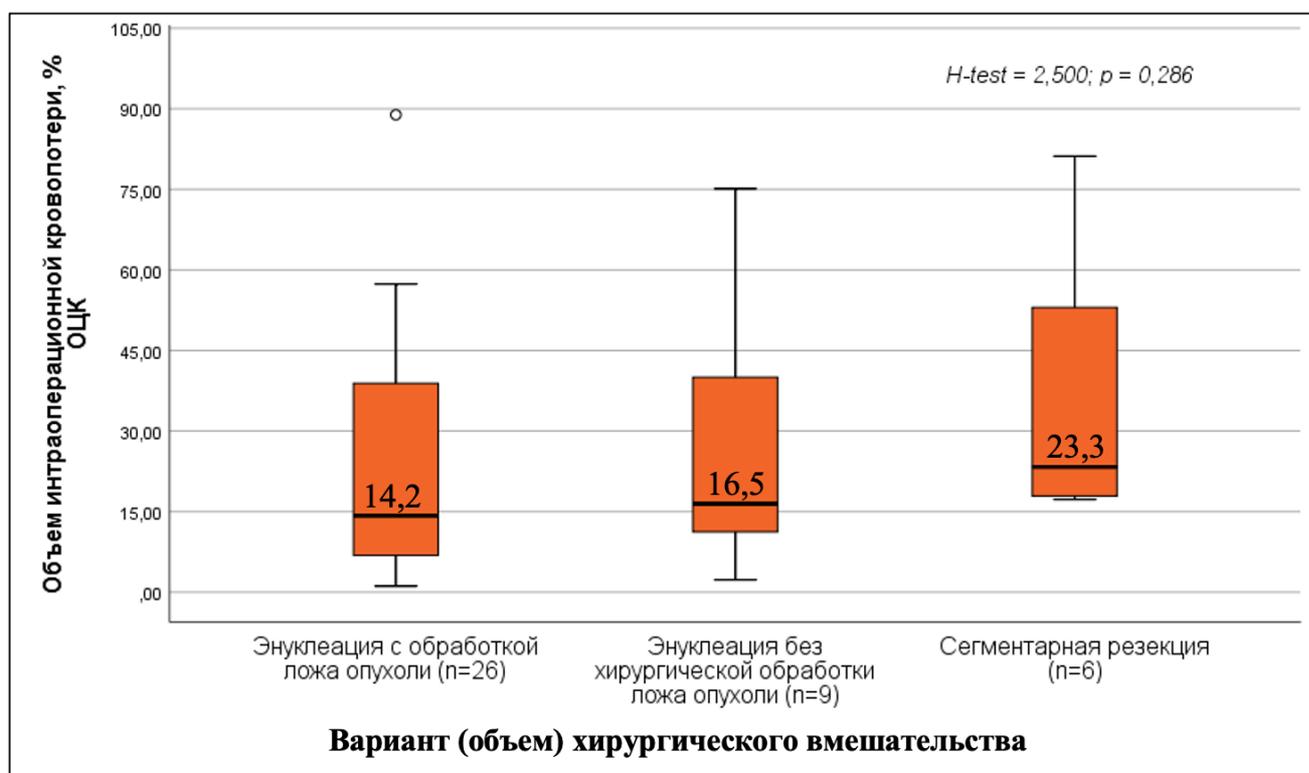


Рисунок 26 – Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от варианта резекции (объема вмешательства)

Согласно данным, представленным графиках (рис. 26), сегментарная резекция ЮОФ сопровождалась более обильным кровотечением по сравнению с энуклеацией опухоли с/без хирургической обработки ложа опухоли (23,3 %ОЦК против 14,2 или 16,5% ОЦК соответственно). При этом медиана кровопотери при выполнении энуклеации с хирургической обработкой ложа опухоли находилась на границе клинически значимой кровопотери (15% ОЦК) и превышала ее в случае отсутствия хирургической обработки ложа.

Для оптимизации показаний к выбору метода хирургического лечения и для объективизации анализа интраоперационной кровопотери произведен поиск прогностических факторов повышения интраоперационной кровопотери выше 15%

ОЦК и определения конфаундинг-эффекта (выявление дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода). Наиболее значимые прогностические модели представлены в таблице 12.

Согласно полученным данным (таблица 12), переменная «Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли» не оказывала значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери и была исключена из прогностической модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. К исключению переменной из модели следует относиться с осторожностью, т.к. данное исключение, как и большие доверительные интервалы для переменных, включенных в модели, наиболее вероятно обусловлены относительно малым объемом выборки. С целью прогнозирования вероятности наличия интраоперационной кровопотери более 15% ОЦК могут быть использованы обе модели в виду их статистической значимости и способности хорошо отражать фактические данные. Так, переменные «Распространение в область орбиты» и «Пролабирование опухоли в полость рта», характеризующие топографо-анатомические особенности распространения ЮОФ являются значимыми предикторами повышения риска развития неблагоприятного явления (объем интраоперационной кровопотери, превышающий 15%ОЦК), которое служит относительным показанием к проведению гемотрансфузии в условиях НМИЦ ДГОИ. Переменные «Длительность хирургического этапа, мин», «Объем опухоли до 20 мл включительно» являются значимыми конфаундерами и должны учитываться при прогнозировании риска развития клинически значимой интраоперационной кровопотери перед оперативным вмешательством.

Таблица 12 – Наиболее значимые прогностические модели повышения риска интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК

Переменные	B(SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		p
			нижний	верхний	
Модель 1					
Константа	-3,627 (1,611)	0,027	-	-	0,024
Пролабирование опухоли в полость рта	2,742 (1,351)	15,511	1,099	218,926	0,042
Распространение в область орбиты	2,399 (1,298)	11,009	0,864	140,282	0,065
Длительность хирургического этапа, мин	0,014 (0,009)	1,015	0,998	1,032	0,094
Объем опухоли до 20 мл включительно	-1,690 (1,004)	0,184	0,026	1,318	0,092
Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли	0,834 (0,871)	2,303	0,417	12,707	0,339
Модель 2					
Константа	-3,547 (1,564)	0,029	-	-	0,023
Пролабирование опухоли в полость рта	3,020 (1,323)	20,486	1,534	273,674	0,022
Распространение в область орбиты	2,556 (1,277)	12,890	1,055	157,419	0,045
Длительность хирургического этапа, мин	0,015 (0,008)	1,015	0,998	1,032	0,078
Объем опухоли до 20 мл включительно	-1,803 (0,990)	0,165	0,024	1,147	0,069
Модель 1: $R^2 = 0,335$ (Cox & Snell), 0,452 (Nagelkerke), 0,078 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 16,755; $p=0,005$; Модель 2: $R^2 = 0,320$ (Cox & Snell), 0,431 (Nagelkerke), 0,136 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 15,814; $p=0,003$. Метод ввода переменных – Backward LR					

Так, каждая минута хирургического этапа повышает риск развития клинически значимой кровопотери на 1,5%, а переменная «объем опухоли до 20 мл»

снижает вышеуказанный риск в 5,4 раза согласно 1-ой прогностической модели и в 6,1 раз - согласно 2-ой (табл. 12).

В таблице 13 и на рисунке 27 представлены данные сравнительного анализа качества предложенных прогностических моделей определения риска развития интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК.

Так, согласно этим данным (таблица 13), обе прогностические модели обладают хорошим качеством, при этом их качество статистически значимо не различается.

Таблица 13 – сравнительный анализ качества прогностических моделей определения риска развития интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК при удалении ЮОФ

Изучаемые модели	Статистические показатели								
	AUC (SE)	Асимпт. 95%ДИ		p	Асимпт.		AUC разница	Асимпт. 95% ДИ	
		нижн.	верхн.		Z	p		нижн.	верхн.
Модель 1	0,740 (0,083)	0,578	0,902	0,004	0,247	0,805	0,029	-0,204	0,263
Модель 2	0,711 (0,086)	0,543	0,879	0,014					

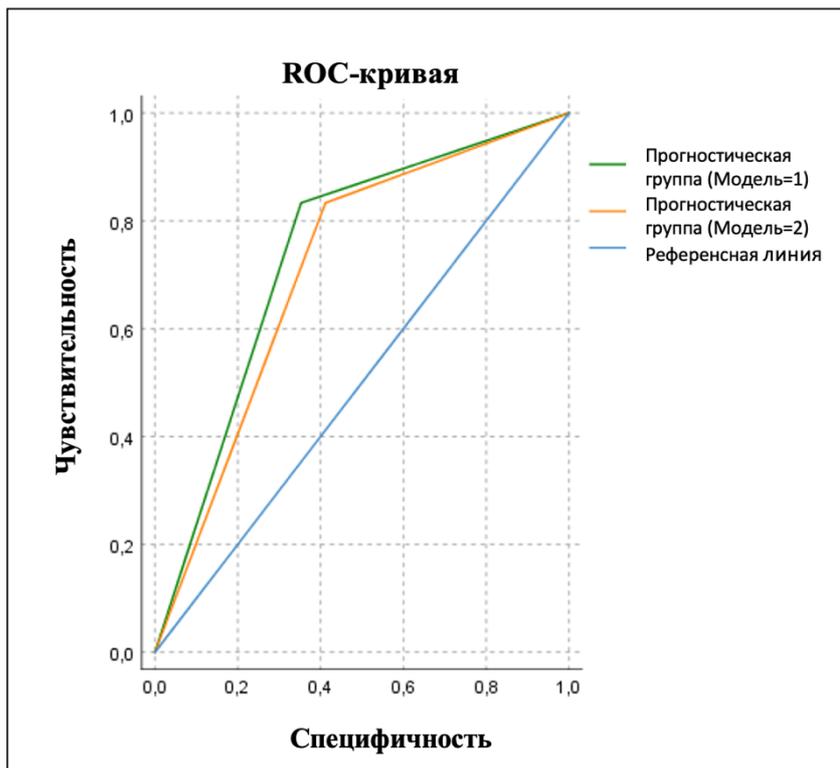


Рисунок 27 – Сравнительный анализ качества прогностических моделей 1 и 2 путем построения ROC-кривых.

Графики ROC-кривых (рис. 27) иллюстрируют приведенные выше результаты (таблица 13) и подтверждают отсутствие статистических различий двух моделей. Это свидетельствует о том, что обе модели могут быть предложены для использования в рутинной клинической практике специализированных лечебных учреждений. Модель 1 включает предикторы «Пролабирование опухоли в полость рта», «Распространение в область орбиты», «Длительность хирургического этапа, мин», «Объем опухоли до 20 мл включительно», «Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли»; Модель 2 включает те же предикторы за исключением переменной «Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли».

Учитывая вышеуказанные результаты исследования и локализацию ЮОФ, нами был разработан алгоритм-схема предикторов клинически значимой интраоперационной кровопотери более 15 %ОЦК (рисунок 28).

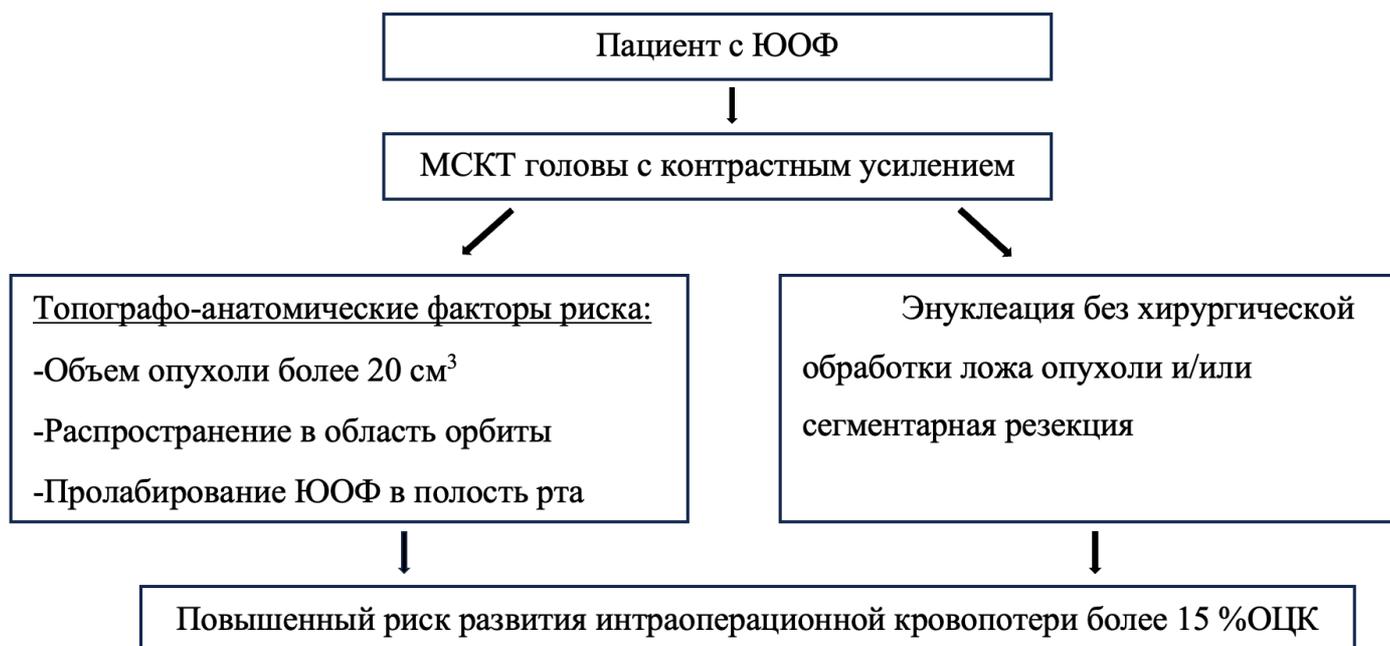


Рисунок 28. Алгоритм-схема факторов риска развития клинически значимой интраоперационной кровопотери более 15 %ОЦК.

Таким образом, наиболее значимыми предикторами развития клинически значимой интраоперационной кровопотери являются: топографо-анатомические факторы (объем опухоли более 20 см³, распространение опухоли в область орбиты / полость рта) и вариант хирургического вмешательства (энуклеация без хирургической обработки ложа опухоли или сегментарная резекция).

3.2.2. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Послеоперационные осложнения были выявлены у 9 пациентов в изучаемой группе. В качестве осложнений выступали следующие: хронический дакриоцистит (n=1), диплопия (n=1), назальная ликворея (n=1), абсцесс мягких тканей в послеоперационной области (n=1), западение мягких тканей в щечной области (n=1), прорезывание реконструктивной пластины верхней челюсти (n=2), дефект слизистой оболочки в полости рта (n=2).

При проведении сравнительного анализа частоты развития послеоперационных осложнений было выявлено, что такие критерии, как возраст, пол и гистологический тип ЮОФ значимо не влияли на наличие/отсутствие послеоперационных осложнений. Результаты в виде графиков представлены ниже (рис. 29-31).

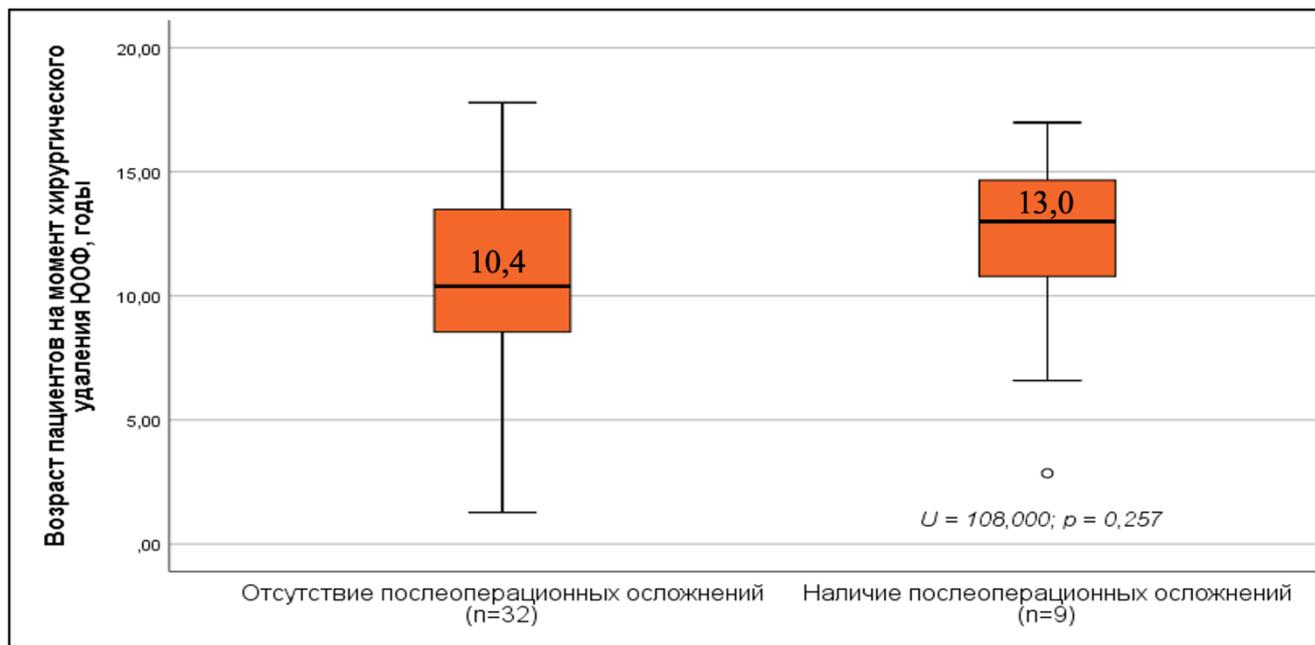


Рисунок 29 – Возраст пациентов на момент хирургического вмешательства в зависимости от наличия/отсутствия послеоперационных осложнений.

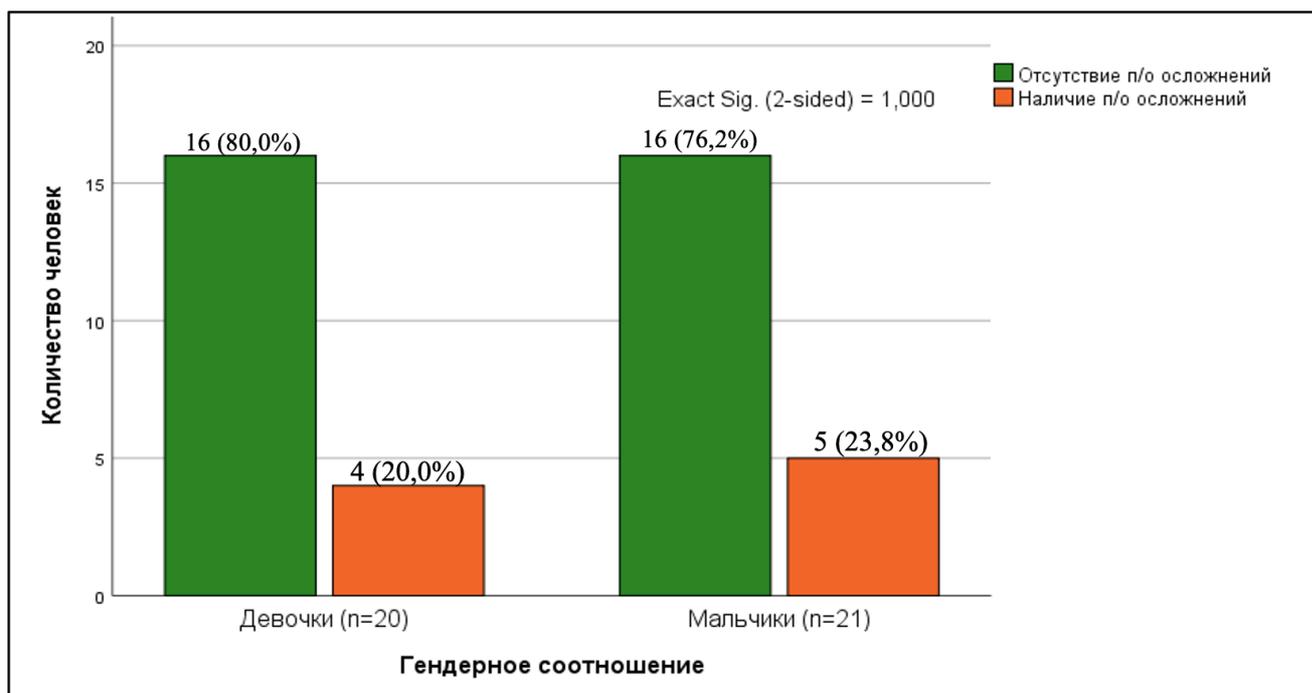


Рисунок 30 – Результаты сравнительного анализа частоты наличия послеоперационного осложнения в зависимости от гендерной принадлежности пациентов

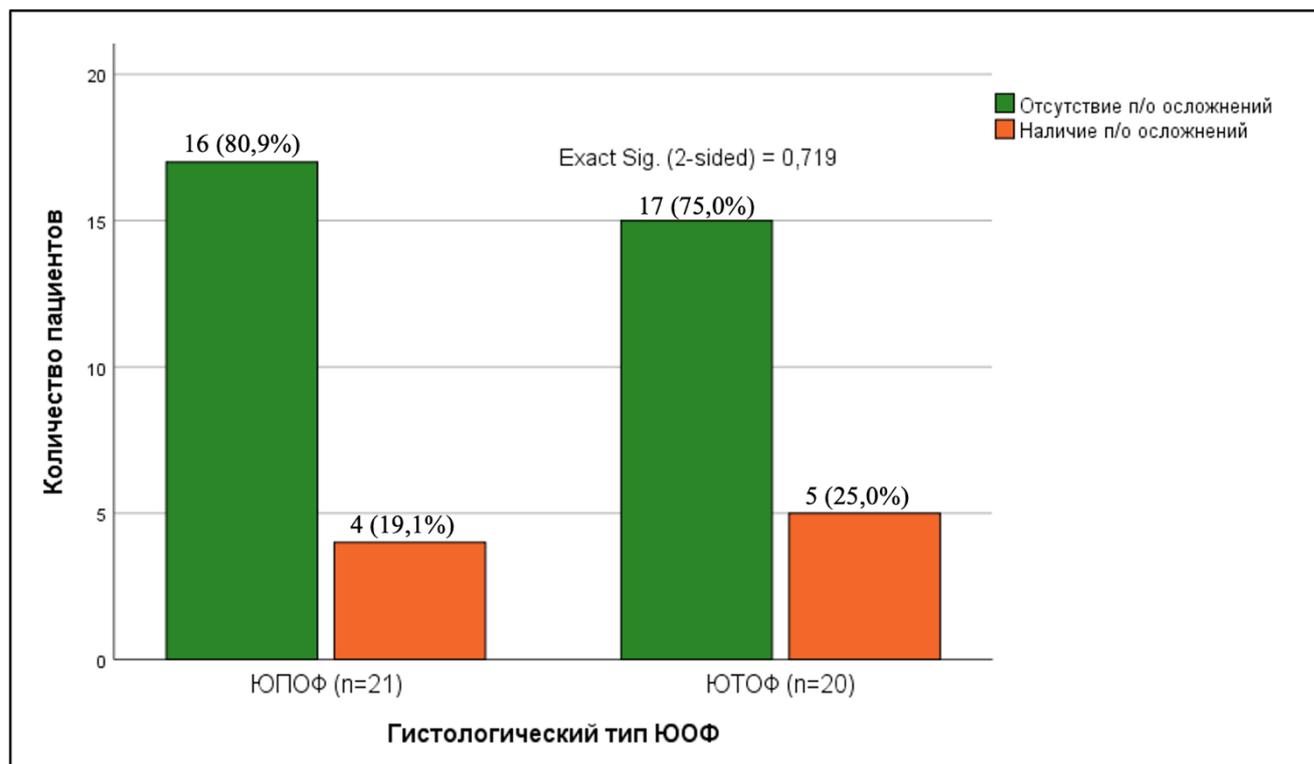


Рисунок 31 – Частота наличия послеоперационных осложнений в зависимости от гистологического типа ЮОФ

Согласно полученным данным (рис. 29), отсутствовали выраженные различия ($U=108,000$; $p=0,257$) относительно возраста пациентов на момент оперативного вмешательства в зависимости от наличия или отсутствия послеоперационного осложнения: медиана возраста пациентов, у которых выявлено послеоперационное осложнение составила 13,0 (8,7; 15,2; 2,9 – 17,0) лет против 10,4 (8,5; 13,5; 1,3 – 17,8) лет.

Гендерная принадлежность пациентов также не имела значения для развития послеоперационных осложнений: доля наличия осложнений составила 20,0% ($n=4$) и 23,8% ($n=5$) для групп девочек и мальчиков соответственно (рис. 30).

Результаты сравнительного анализа частоты развития осложнения хирургического удаления ЮОФ в зависимости от гистологического типа опухоли представлены на рисунке 31. Согласно этим данным, отмечается незначительное

увеличение доли послеоперационных осложнений при ЮТОФ 25,0% (n=5), чем при ЮПОФ 19,1% (n=4), однако выраженной разницы не прослеживается (p=0,719).

Сравнительный анализ объема интраоперационной кровопотери и развития послеоперационных осложнений представлен на рисунке 32. По этим данным, при кровопотере более 30%ОЦК доля осложнений оказалась клинически значимо выше, чем при кровопотере менее 15%ОЦК (χ^2 likelihood-ratio test(2) = 1,872; p = 0,392): 28,6% (n=4) против 11,8% (n=2) (рисунок 32а). Медиана интраоперационной кровопотери у пациентов, имеющих послеоперационные осложнения, составила 21,6 (12,7; 64,1; 6,8 – 81,2) %ОЦК против 16,9 (7,6; 38,2; 1,1 – 88,9) %ОЦК в группе пациентов, у которых не было выявлено развития послеоперационных осложнений (рисунок 32б).

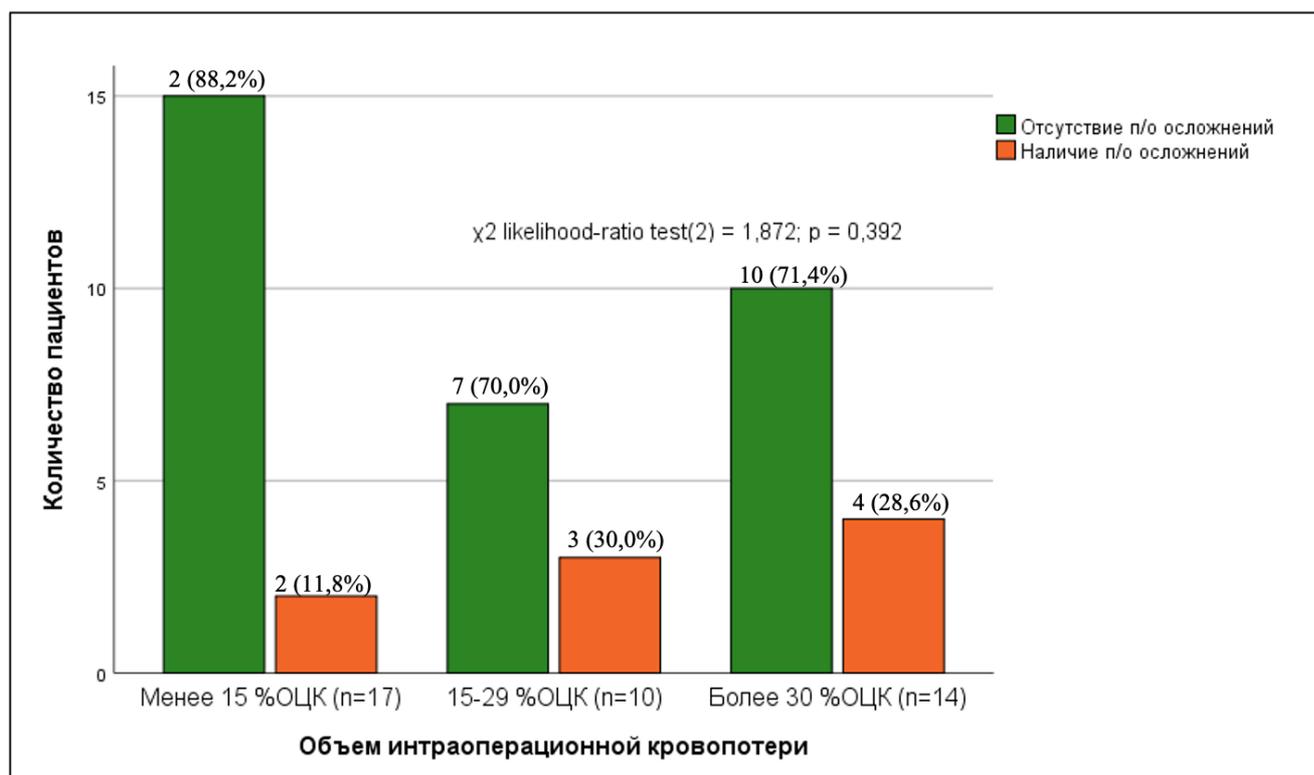


Рисунок 32а – Объем интраоперационной кровопотери и послеоперационных осложнений (количество пациентов)

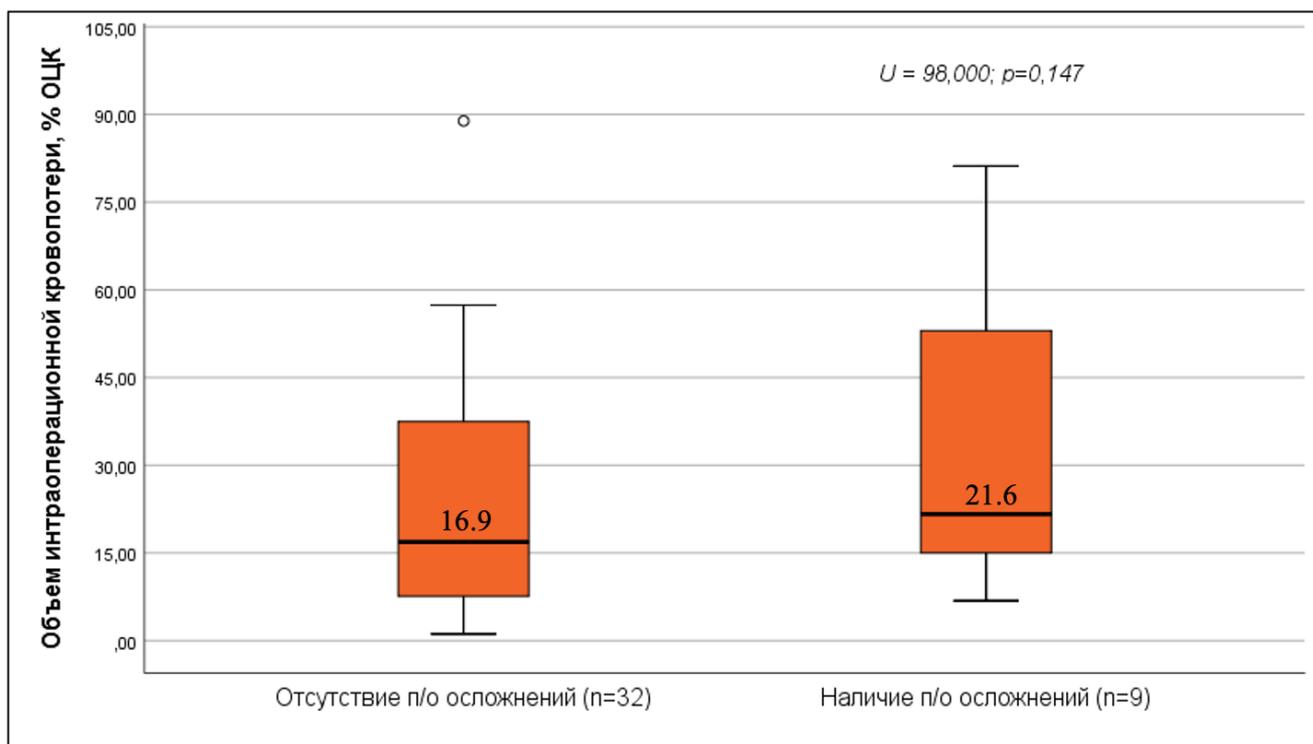


Рисунок 32б – Объем интраоперационной кровопотери и послеоперационных осложнений (медиана объема кровопотери в %ОЦК)

Гораздо больший интерес представляет зависимость частоты послеоперационных осложнений от применяемого хирургического доступа (рис. 33). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,228$), что может быть объяснено относительно малой выборочной совокупностью, наиболее безопасным в отношении развития послеоперационных осложнений является эндоскопический доступ по сравнению с наружным/комбинированным доступами, применяемый в условиях специализированного лечебного учреждения: 7,7% ($n=1$) против 28,6% ($n=8$) соответственно.

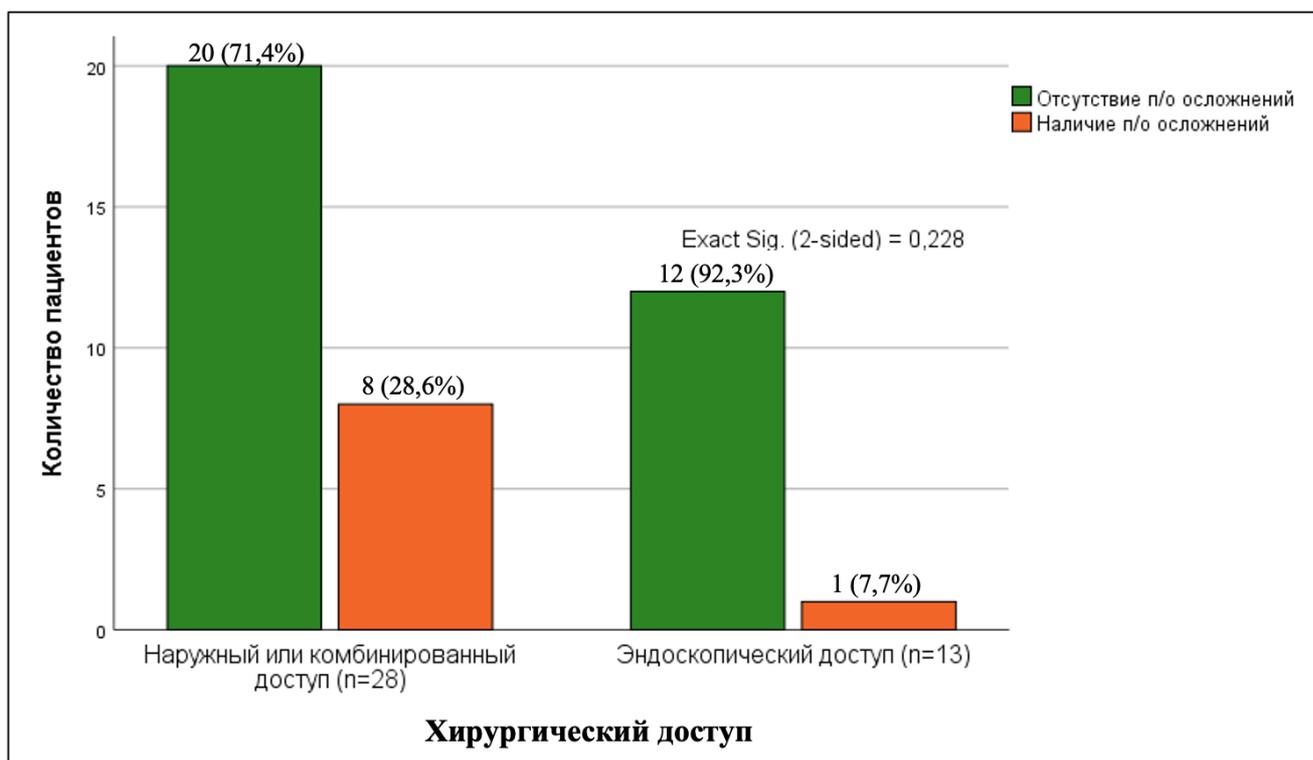


Рисунок 33 – Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от применяемого хирургического доступа

При проведении сравнительного анализа частоты развития послеоперационных осложнений в зависимости от показателя средней плотности опухоли по Хаунсфилду на предоперационном этапе отмечается следующая тенденция (рисунок 34).

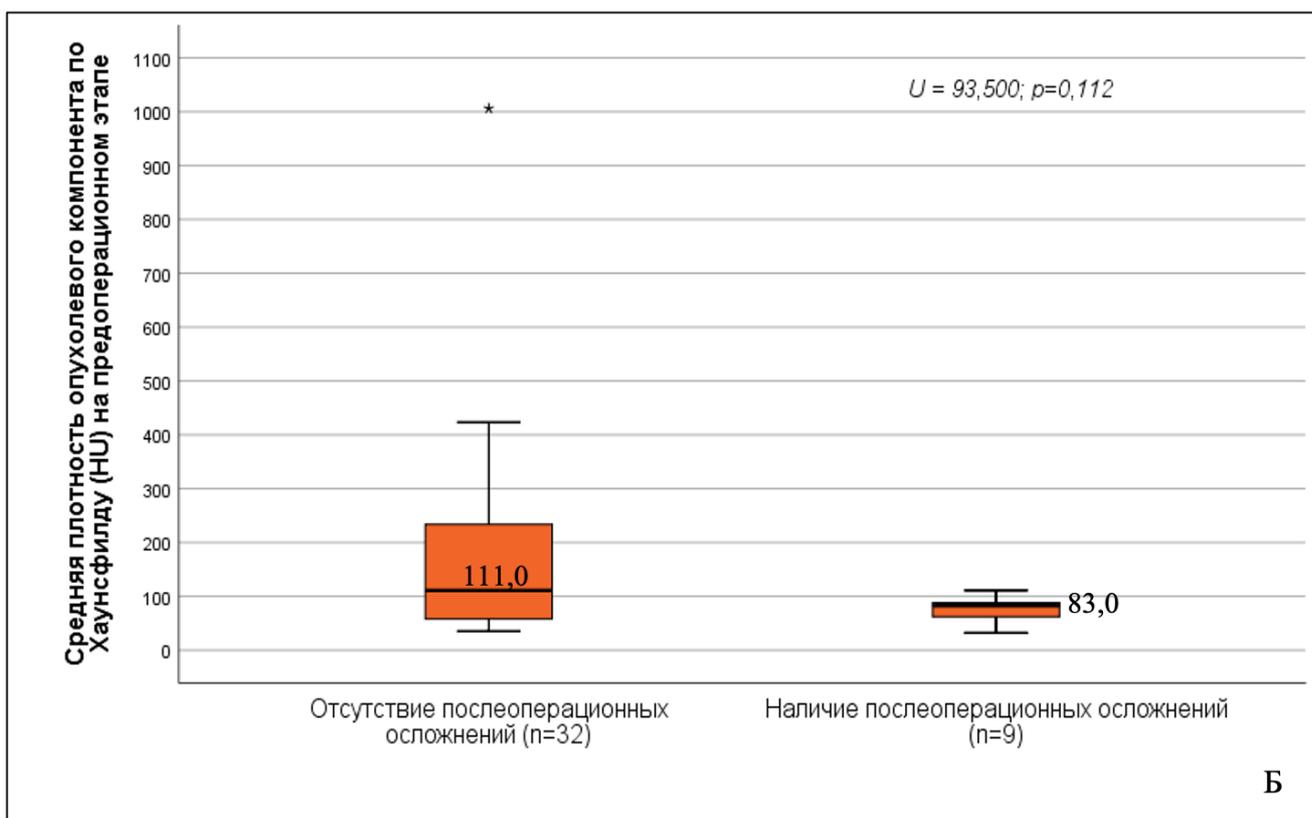
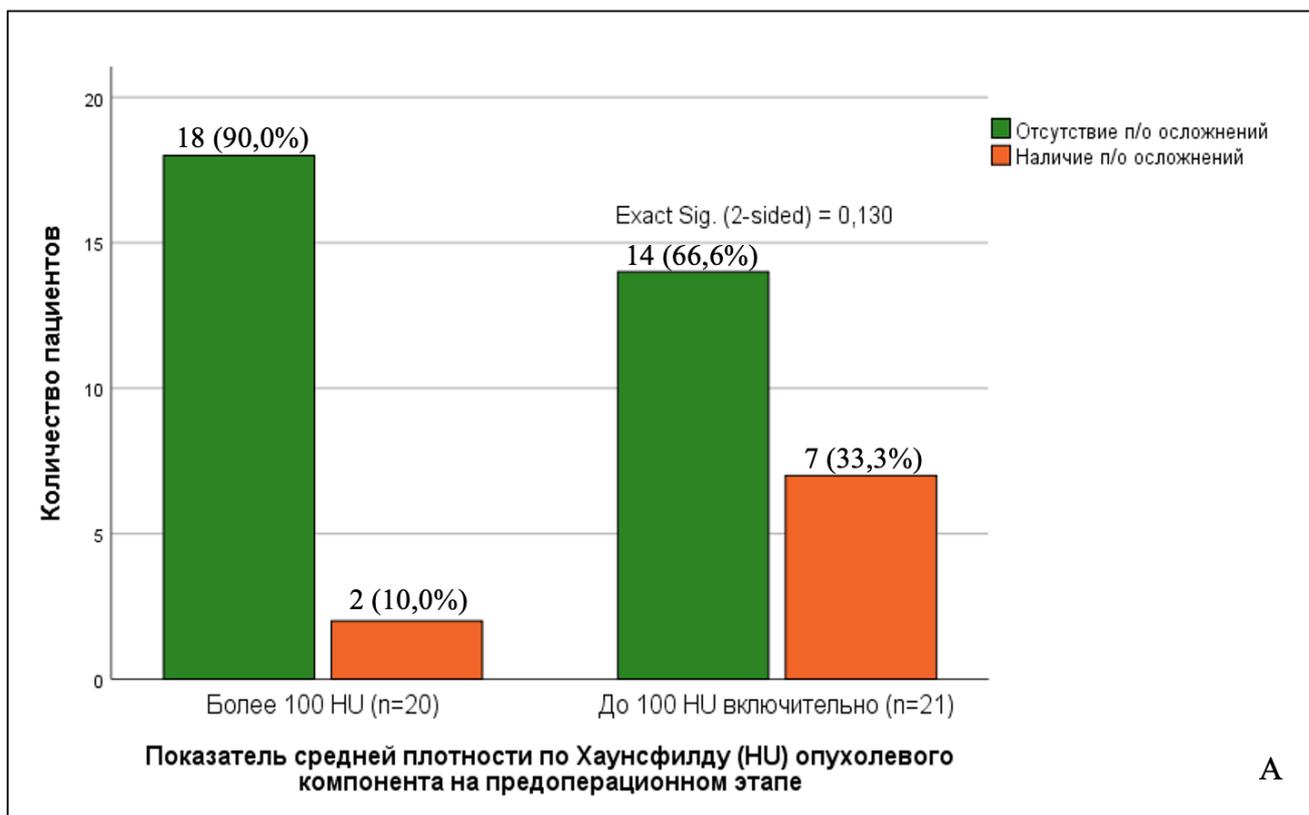


Рисунок 34 – Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от показателя средней плотности опухоли по Хаунсфилду по данным МСКТ на предоперационном этапе (А – количество пациентов; Б – медиана плотности).

Согласно полученным данным, при средней плотности опухоли до 100 HU, несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,130$), отмечается клинически значимо более высокая доля случаев развития послеоперационных осложнений, чем при более высоких показателях плотности по Хаунсфилду: 33,3% ($n=7$) против 10% ($n=2$). Медиана плотности ЮОФ на предоперационном этапе в отсутствие послеоперационных осложнений составила 111,0 (58,0; 242,08; 35,0 – 1006,0) HU, в то время как медиана плотности опухоли при наличии послеоперационных осложнений составила 83,0 (57,3; 99,5; 32,0 – 111,0) HU, при этом средний показатель не превышал 111 HU ($U=92,500$; $p=0,112$). Так, средний показатель плотности (денсивности) образования по Хаунсфилду является потенциально значимым на предоперационном этапе предиктором развития послеоперационных осложнений. Данный факт представляется интересным, однако требует дальнейшего изучения на большем объеме выборочной совокупности.

Результаты сравнительного анализа объема опухолевого компонента на предоперационном этапе в зависимости от отсутствия или наличия послеоперационных осложнений представлены на рисунке 35.

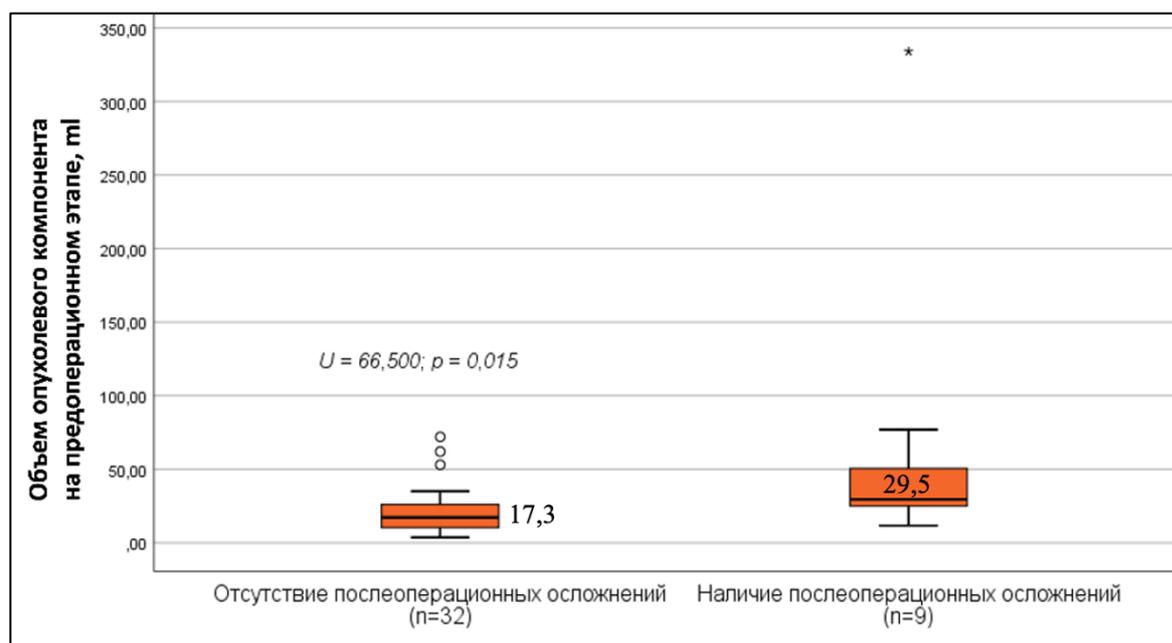


Рисунок 35 – Объем опухоли по данным МСКТ на предоперационном этапе в зависимости от наличия послеоперационных осложнений.

По результатам, представленным на рисунке 35, отсутствие послеоперационных осложнений сопряжено с меньшим объемом ЮОФ ($U=66,500$; $p=0,015$): медиана объема опухолевого процесса в отсутствие послеоперационных осложнений составила 17,3 (10,0; 26,0; 3,7 – 72,0) мл против 29,5 (22,5; 63,8; 11,7 – 334,0) мл соответственно.

Для выявления предикторов развития послеоперационных осложнений и повышения послеоперационной безопасности пациентов, был осуществлен поиск прогностических факторов развития послеоперационных осложнений и определения конфаундинг-эффекта.

Наиболее значимые прогностические модели повышения риска развития послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших хирургическое лечение ЮОФ представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Наиболее значимые прогностические модели развития послеоперационных осложнений

Изучаемые переменные	B(SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		p
			нижний	верхний	
Модель 1					
Константа	-1,680 (1,166)	0,186	-	-	0,150
Наличие ЮОФ	0,190 (0,981)	1,210	0,177	8,267	0,846
Плотность ЮОФ до 100 НУ включительно	0,723 (1,058)	2,060	0,259	16,382	0,495
Объем опухолевого компонента менее 20 мл	-2,427 (1,297)	0,088	0,007	1,122	0,061
Эндоскопический доступ	-1,810 (1,313)	0,164	0,012	2,146	0,168
Энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция	2,035 (1,004)	7,655	1,070	54,745	0,043
Модель 2					
Константа	-1,592(1,067)	0,204	-	-	0,136
Плотность ЮОФ до 100 НУ включительно	0,755 (1,041)	2,128	0,277	16,359	0,468
Объем опухолевого компонента менее 20 мл	-2,439 (1,304)	0,087	0,007	1,125	0,062
Эндоскопический доступ	-1,865 (1,294)	0,155	0,012	1,957	0,150
Энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция	2,023 (1,003)	7,560	1,059	53,958	0,044
Модель 3					
Константа	- 1,025(0,680)	0,359	-	-	0,131

Продолжение таблицы 14

Объем опухолевого компонента менее 20 мл	- 2,681(1,263)	0,069	0,006	0,815	0,034
Эндоскопический доступ	- 2,050(1,301)	0,129	0,010	1,647	0,115
Энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция	2,037(0,992)	7,665	1,097	53,578	0,040
Модель 1: $R^2 = 0,288$ (Cox & Snell), 0,443 (Nagelkerke), 0,105 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 13,945; $p=0,016$; Модель 2: $R^2 = 0,288$ (Cox & Snell), 0,442 (Nagelkerke), 0,071 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 13,907; $p=0,008$; Модель 3: $R^2 = 0,278$ (Cox & Snell), 0,427 (Nagelkerke), 0,017 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 13,365; $p=0,004$. Метод ввода переменных – Backward LR					

По результатам проведенного анализа (таблица 12), переменные «Наличие ЮТОФ» и «Плотность ЮОФ до 100 НУ включительно» не оказывали статистически значимого влияния на риск развития послеоперационного осложнения и были исключены из прогностических моделей, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. К исключению данных переменных из моделей следует относиться с осторожностью, т.к. данное исключение, как и большие доверительные интервалы для переменных, включенных в модели, наиболее вероятно обусловлены относительно малым объемом выборки. С целью прогнозирования вероятности наличия рецидива могут быть использованы все три модели в виду их статистической значимости и хорошего отражения фактических данных, несмотря на имеющиеся ограничения, обусловленные объемом изучаемой выборочной совокупности. Такие переменные, как «Объем опухолевого компонента более 20 мл» и «Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли» являются важными предикторами повышения риска развития послеоперационных осложнений. При этом переменная «Эндоскопический доступ» несмотря на отсутствие статистической значимости, оказывает клинически значимое влияние на переменную исхода (снижая вероятность развития послеоперационного осложнения в 7,8 раз) и обладает конфаундинг-эффектом, оказывая влияние не только на переменную исхода, но и на иные факторы риска.

При сравнительной оценке качества прогностических моделей определения риска наличия послеоперационных осложнений отмечено, что все три модели обладают очень хорошим качеством и отсутствуют статистически значимые различия в качестве предложенных моделей (таблица 15, рисунок 36).

Модель 1 включает предикторы «Наличие ЮТОФ», «Рентгеноплотность ЮОФ до 100 НУ включительно», «Объем опухолевого компонента менее 20 мл», «Эндоскопический доступ», «Энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция»; Модель 2 включает те же предикторы, что и Модель 1 за исключением «Наличие ЮТОФ»; Модель 3 включает предикторы «Объем опухолевого компонента менее 20 мл», «Эндоскопический доступ», «Энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция».

Таблица 15 – Результаты сравнительного межгруппового анализа качества прогностических моделей определения риска наличия послеоперационных осложнений

Изучаемые модели	Статистические показатели								
	AUC (SE)	Асимпт. 95%ДИ		p	Асимпт.		AUC раз-ница	Асимпт. 95% ДИ	
		нижн.	верхн.		Z	p		нижн.	верхн.
Модель 1	0,873 (0,085)	0,706	1,040	<0,001	Расчет не требуется				
Модель 2	0,873 (0,085)	0,706	1,040	<0,001					
Модель 3	0,873 (0,085)	0,706	1,040	<0,001					

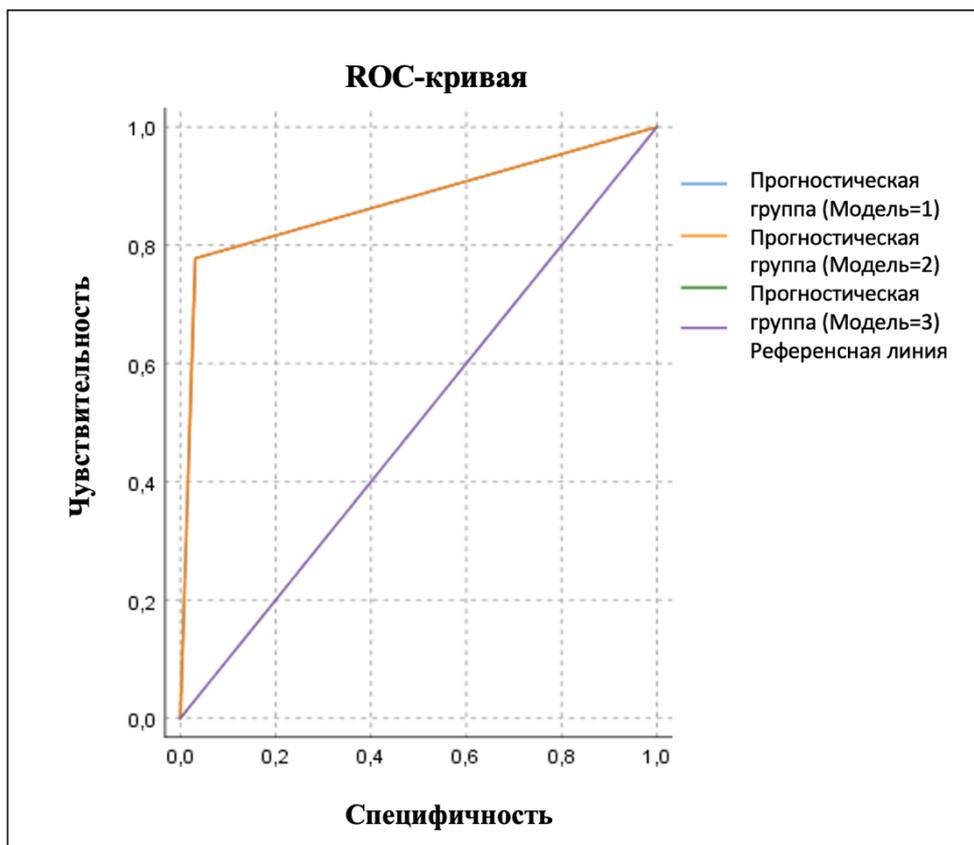


Рисунок 36 – Сравнительный анализ качества моделей 1-3 путем построения ROC-кривых

Ввиду отсутствия клинически и статистически значимых изменений AUC ROC-кривых моделей, на графике данные кривые сливаются. Таким образом, любая из трех моделей может быть использована в клинической практике. С целью повышения качества указанных прогностических моделей планируется провести исследование на более крупной выборочной совокупности пациентов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЦИДИВА

4.1. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО МЕЖГРУППОВОГО АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

По результатам сравнительного анализа частоты развития рецидива в зависимости от возраста пациентов на момент выполнения операции не было выявлено значимых различий ($U=102,500$; $p=0,111$). Однако, медиана возраста пациентов, у которых в дальнейшем был выявлен патоморфологически подтвержденный рецидив/продолженный рост составила 10,3 (7,3; 10,7; 6,6 – 10,8) лет, иными словами, во всех выявленных случаях рецидив возник у пациентов, которые перенесли хирургическое лечение в младшем школьном возрасте (7 – 12 лет).

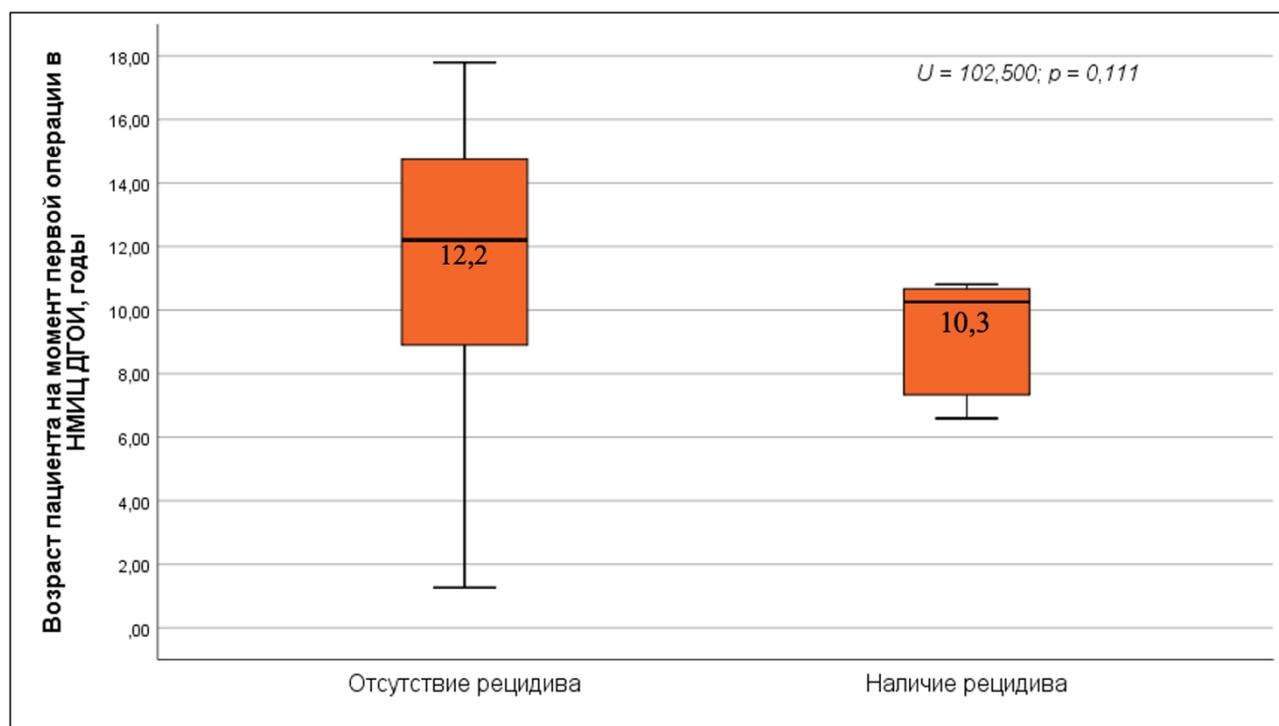


Рисунок 37 – Возраст пациентов на момент первой операции по удалению ЮОФ и наличия патоморфологически подтвержденного рецидива/продолженного роста

С клинической точки зрения данный факт имеет критически важное значение, однако рекомендуется провести дополнительное исследование на большем объеме выборочной совокупности с целью уточнения роли хирургического лечения в период младшего школьного возраста в развитии рецидива ЮОФ (рисунок 37).

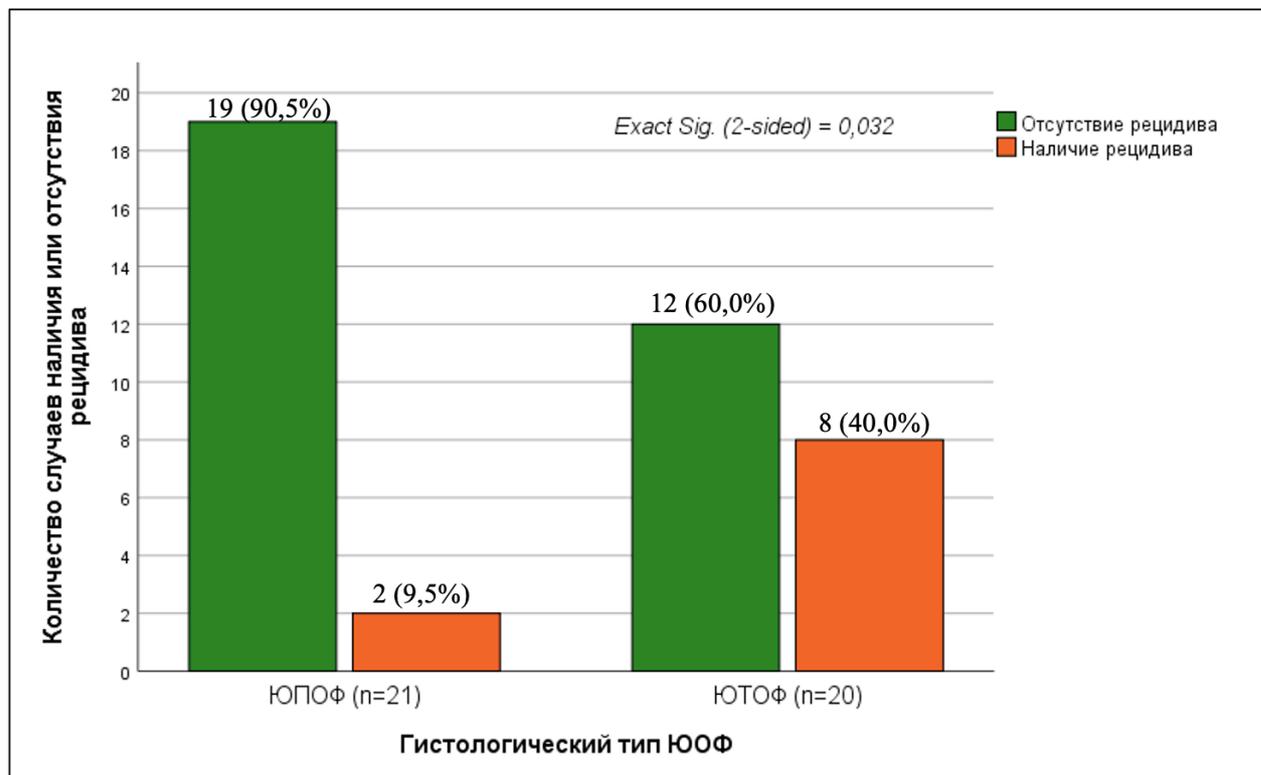


Рисунок 38 – Частота развития рецидива в зависимости от гистологического типа ЮОФ

Сравнительный анализ двух гистологических типов ЮОФ (рисунок 38), продемонстрировал значительно более частое развитие рецидива при ЮТОФ (n=8), чем при ЮПОФ (n=2): 40,0% против 9,5% соответственно (p=0,032).

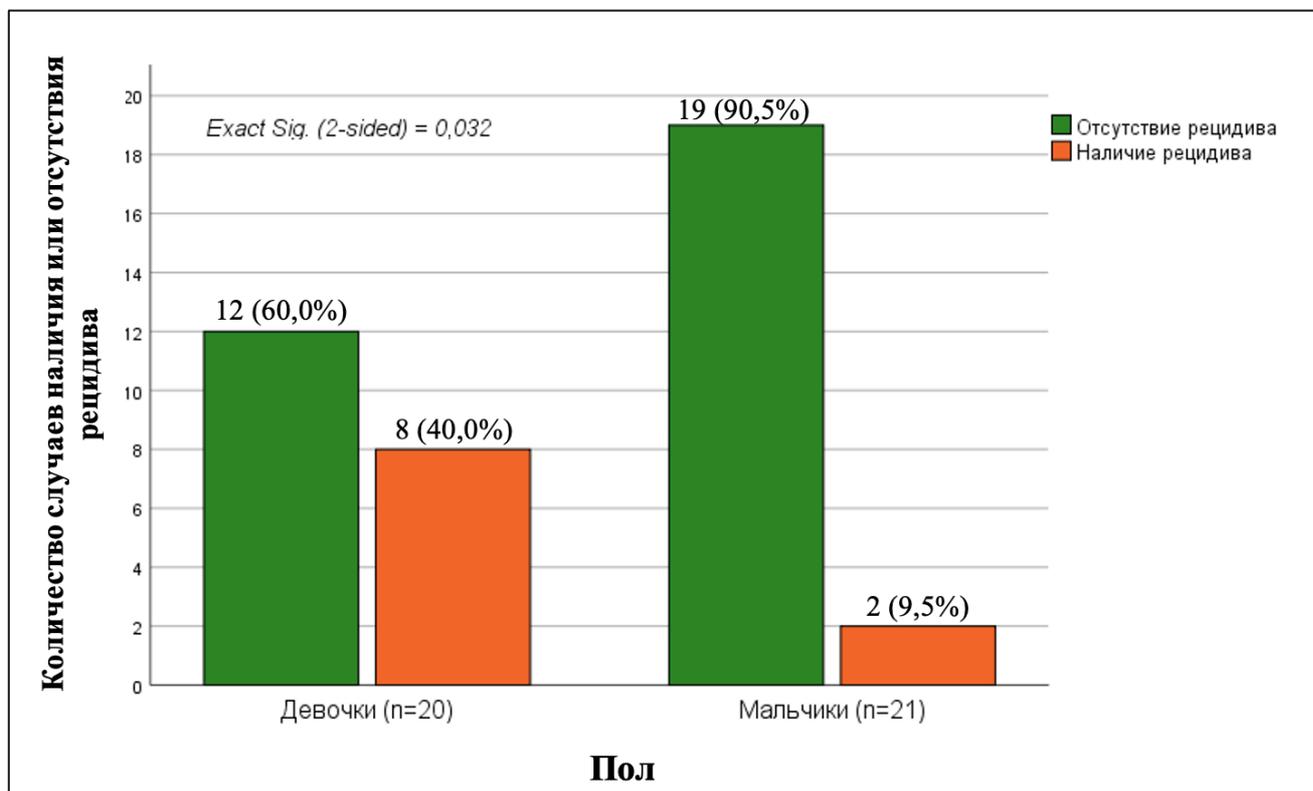


Рисунок 39 – Частота развития рецидива в зависимости от гендерного соотношения

Согласно данным, представленным на графиках (рисунок 39), было отмечено преобладание рецидивов в группе девочек (n=8), по сравнению с группой мальчиков (n=2): 40,0% против 9,5% соответственно (p=0,032).

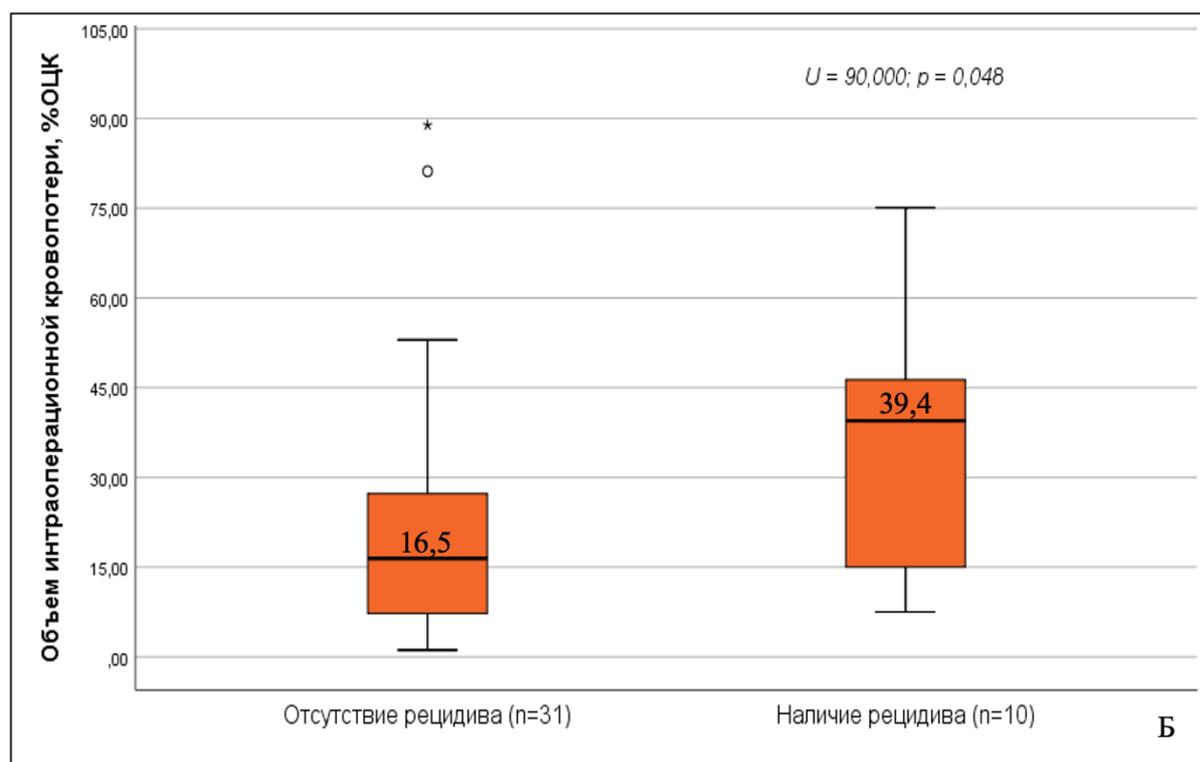
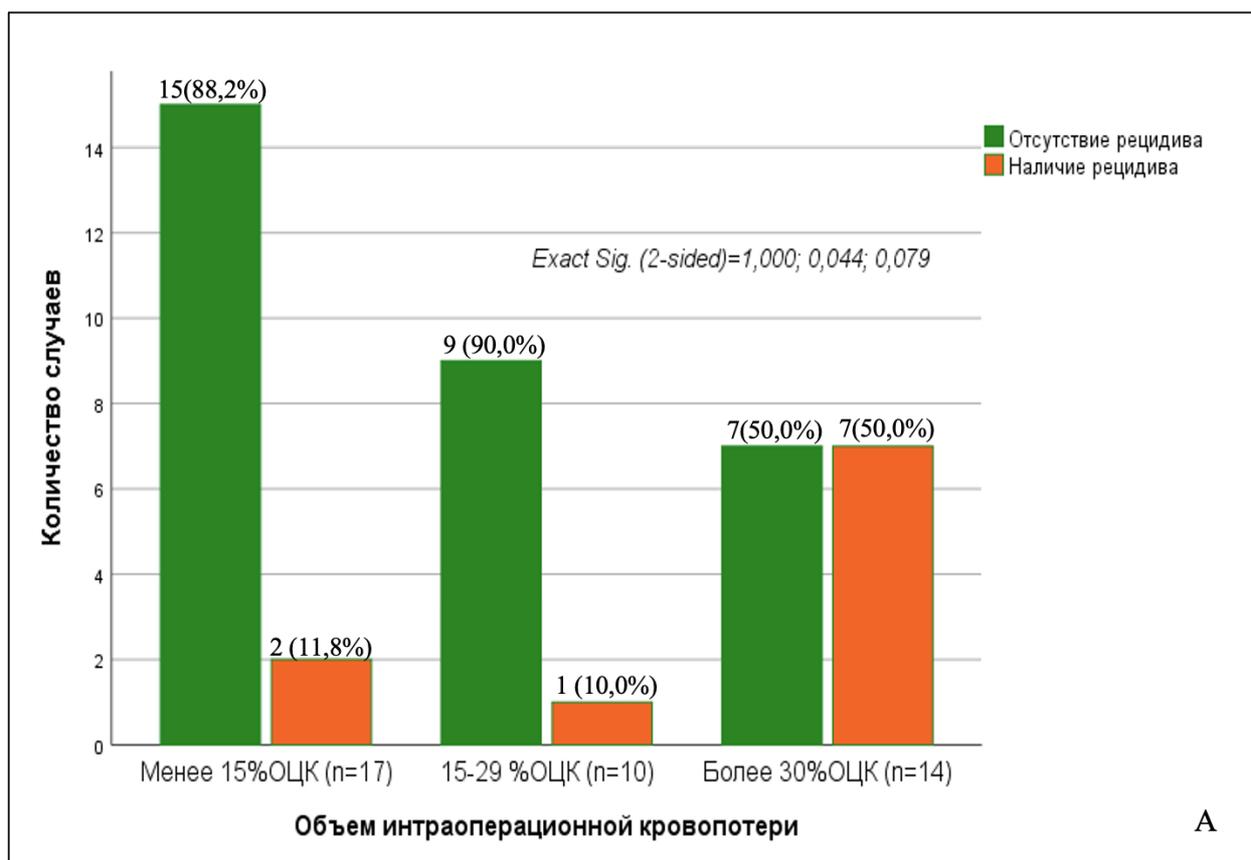


Рисунок 40 – Результаты сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери в зависимости от наличия рецидива/продолженного роста (А – количество случаев; Б – медиана объема кровопотери)

При проведении сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери и развития рецидива были выявлены следующие различия: при кровопотере более 30%ОЦК рецидив ($n=7$) отмечался статистически значимо чаще, чем при кровопотере 15 – 29 %ОЦК ($n=1$), а также клинически значимо чаще, чем при незначительной кровопотере менее 15% ОЦК ($n=2$). Медиана интраоперационной кровопотери в случае дальнейшего развития рецидива составила 39,4 (14,1; 49,1; 75,5 – 75,1) %ОЦК против 16,5 (6,9; 29,6; 1,1 – 88,9) %ОЦК в группе пациентов, у которых не было выявлено патоморфологически подтвержденного случая развития рецидива. Так, ранее была отмечена высокая склонность ЮОФ к выраженному интраоперационному кровотечению, однако, кровопотеря более 15%ОЦК не только является неблагоприятным явлением, но и может быть сопряжена с высоким риском развития рецидива. Данный факт может быть связан с худшим контролем гемостаза и, как следствием, визуализацией операционного поля, и требует уточнения при проведении дальнейшего анализа причинно-следственной связи (рис. 40).

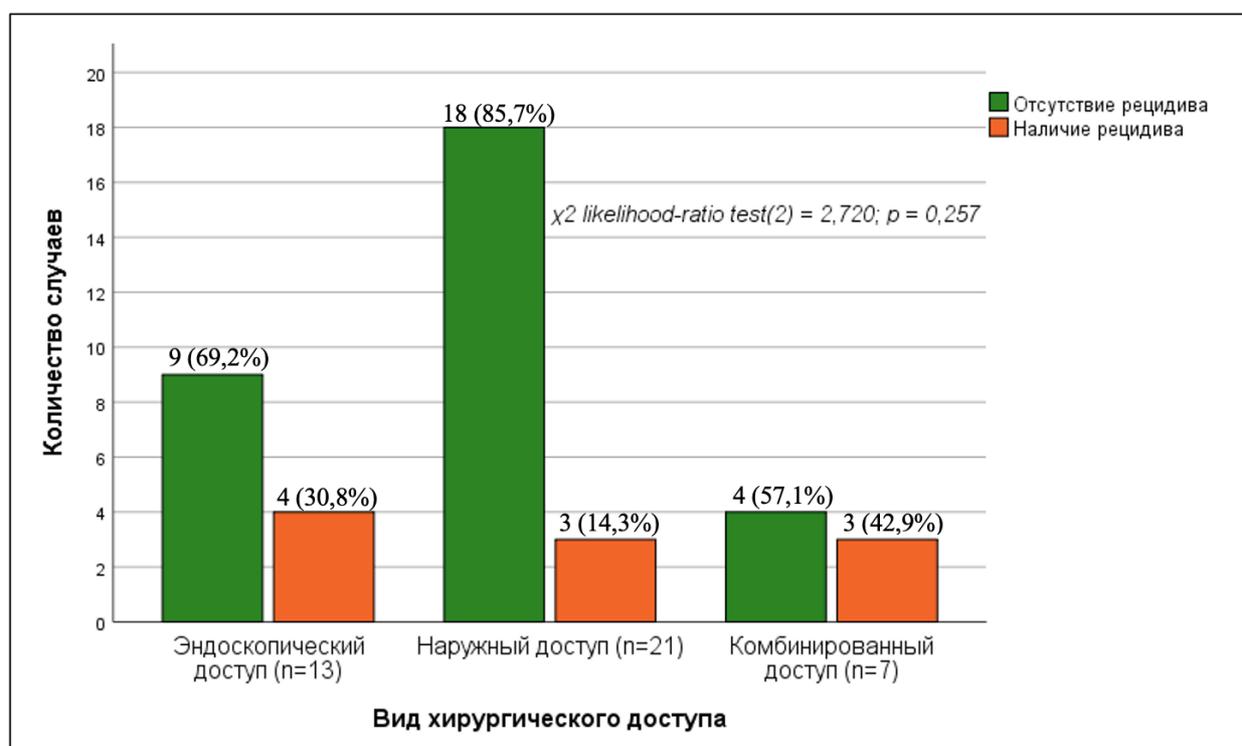


Рисунок 41 – Частота развития рецидива в зависимости от примененного хирургического доступа при удалении ЮОФ

При оценке влияния применяемых хирургических доступов на развитие рецидива не было выявлено статистически значимых различий (χ^2 likelihood-ratio test₍₂₎ = 2,720; p = 0,257). Однако, наружный доступ по сравнению с эндоскопическим и комбинированным доступами (14,3% против 30,8% и 42,9%; p=0,159), был ассоциирован с меньшим количеством рецидивов, что также может быть объяснено более удобным визуальным контролем операционного поля в условиях кровотечения и бóльшим количеством больных данной группы (применение наружного доступа) в изучаемой выборке (рис. 41).

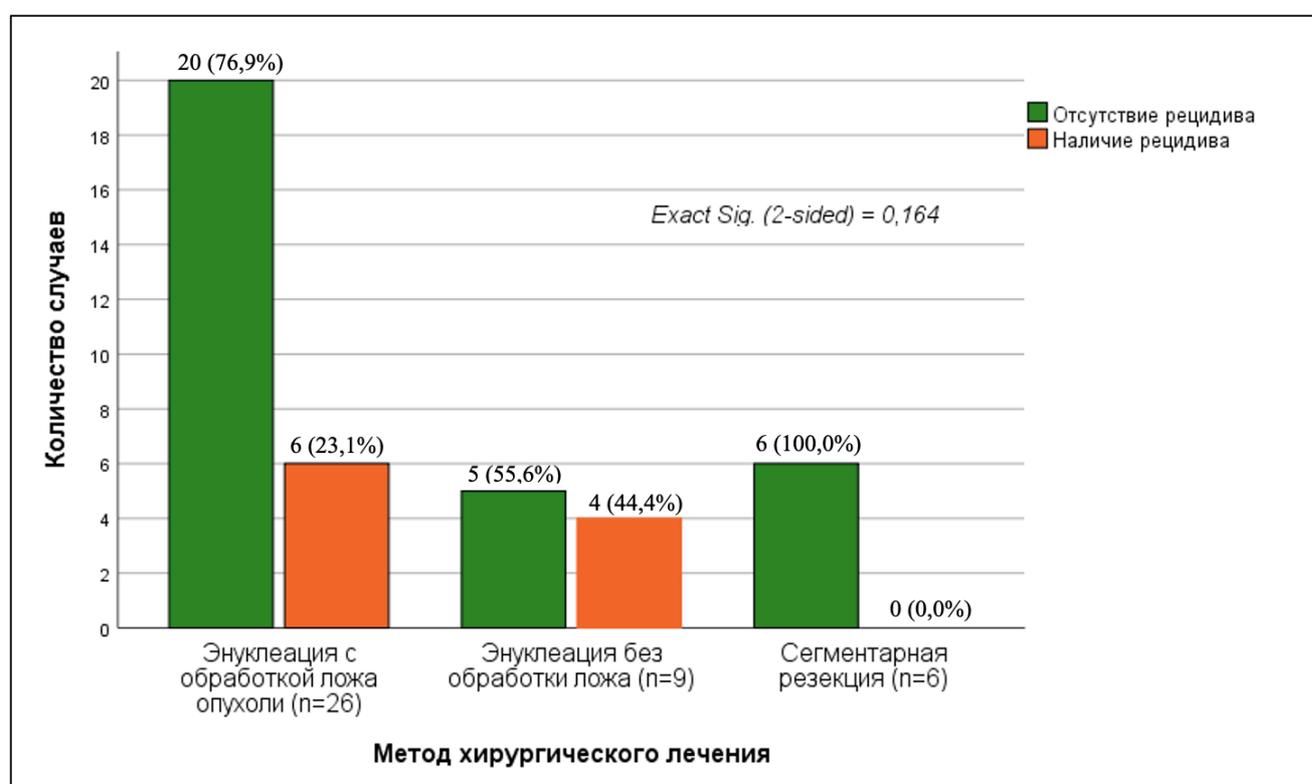


Рисунок 42 – Частота развития рецидива в зависимости от объема хирургического удаления ЮОФ

Согласно полученным данным (рис. 42), несмотря на отсутствие статистически значимых различий частоты развития рецидива в зависимости от объема хирургического удаления ЮОФ, в случае выполнения сегментарной резекции опухоли отсутствовали рецидивы (отсутствие статистической значимости

может быть объяснено относительно малым количеством случаев сегментарной резекции по сравнению с энуклеацией опухоли). При сравнении вариантов энуклеации отмечалось клинически значимо более частое развитие рецидивов в группе «энуклеация без обработки ложа опухоли», что позволяет отнести этот метод к наиболее неблагоприятным в отношении эффективности хирургического лечения.

4.2 АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА

При оценке частоты развития рецидивов большой интерес вызывает интерпретация данных КТ в послеоперационном периоде в свете дифференциальной диагностики подозрительного на рецидив компонента (образования). В 16 (39,0%) случаях в ходе катамнестического наблюдения был выявлен подозрительный компонент (ПК) по данным КТ в послеоперационной области. В этих случаях было затруднительно найти различия между рецидивом и признаками репаративной регенерации кости (послеоперационными изменениями), что обусловлено схожим многокомпонентным физиологическим процессом, основными составляющими которого, являются дифференцирование клеток, их пролиферация, резорбция погибшей кости и новообразуемой кости при ее ремоделировании с дальнейшим формированием органического внеклеточного матрикса и минерализацией. Так, во всех случаях наличия подозрительного компонента выполнялось повторное хирургическое вмешательство с целью его удаления и патоморфологической верификации. В 10 (62,5%) случаях наличия ПК (n=16) подтвердился рецидив. При этом, у 4 (25,0%) пациентов было отмечено наличие, как репаративного процесса, так и патоморфологически подтвержденного рецидива: у двоих пациентов на первой ревизионной операции выявлен рецидив, на второй – признаки репаративного процесса и у двоих пациентов, напротив, на 1й ревизии отмечена репарация, на 2й – рецидив. Сложность дифференциальной диагностики рецидива и послеоперационных изменений (репаративного неоостеогенеза) обуславливает высокую социально-экономическую значимость решения данной проблемы путем создания про-

гностической модели для предсказания наличия рецидива и определения показаний для проведения повторного хирургического вмешательства. На рисунках 43 и 44 представлены результаты сравнительного анализа медианы объема подозрительных образований (репаративного процесса и рецидива), а также медианы плотности данных структур соответственно.

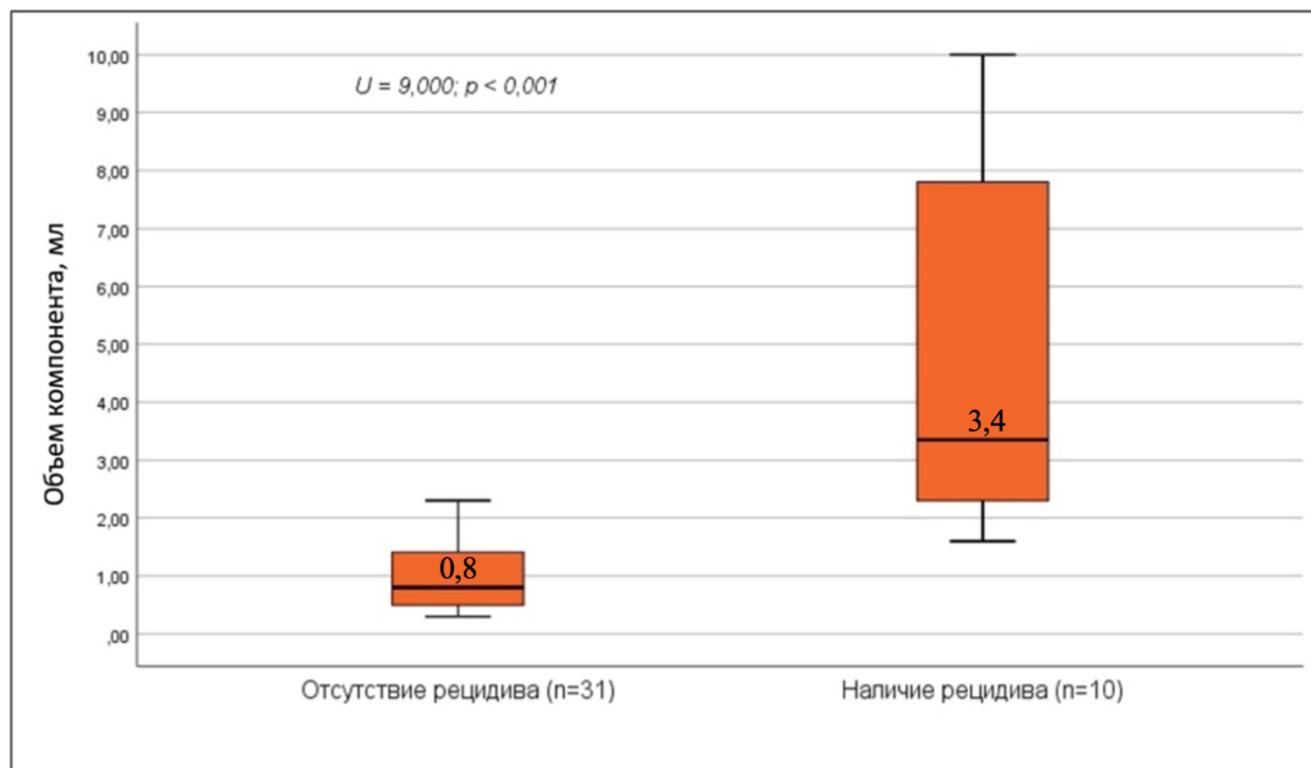


Рисунок 43 – Объем репаративного процесса и патоморфологически подтвержденного рецидива

Полученные данные наглядно показывают прямую зависимость частоты выявления рецидива ЮОФ от объема подозрительного компонента в послеоперационной области, по принципу «чем меньше, тем реже». Так, репаративный процесс статистически значимо обладает меньшим объемом, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 9,000; p < 0,001$): медиана объема репаративного остеогенеза, видимого по данным МСКТ, составила 0,8 (0,5; 1,5; 0,3 – 2,3) мл, в то время как медиана объема опухолевого процесса при развитии рецидива составила 3,4 (2,2; 8,1; 1,6 – 10,0) мл (рис. 43). Применение переменной, характеризующей объем подозрительного компонента, представляет важный клинический интерес,

однако ограничением данного исследования являлось выполнение хирургического вмешательства только в условиях специализированного лечебного учреждения. Для улучшения прогностических показателей следует провести мультицентровое исследование.

Аналогичный вывод можно сделать и при анализе частоты развития рецидива в зависимости от показателя средней плотности (НУ) подозрительного на рецидив компонента по данным МСКТ в послеоперационном периоде (рис. 44).

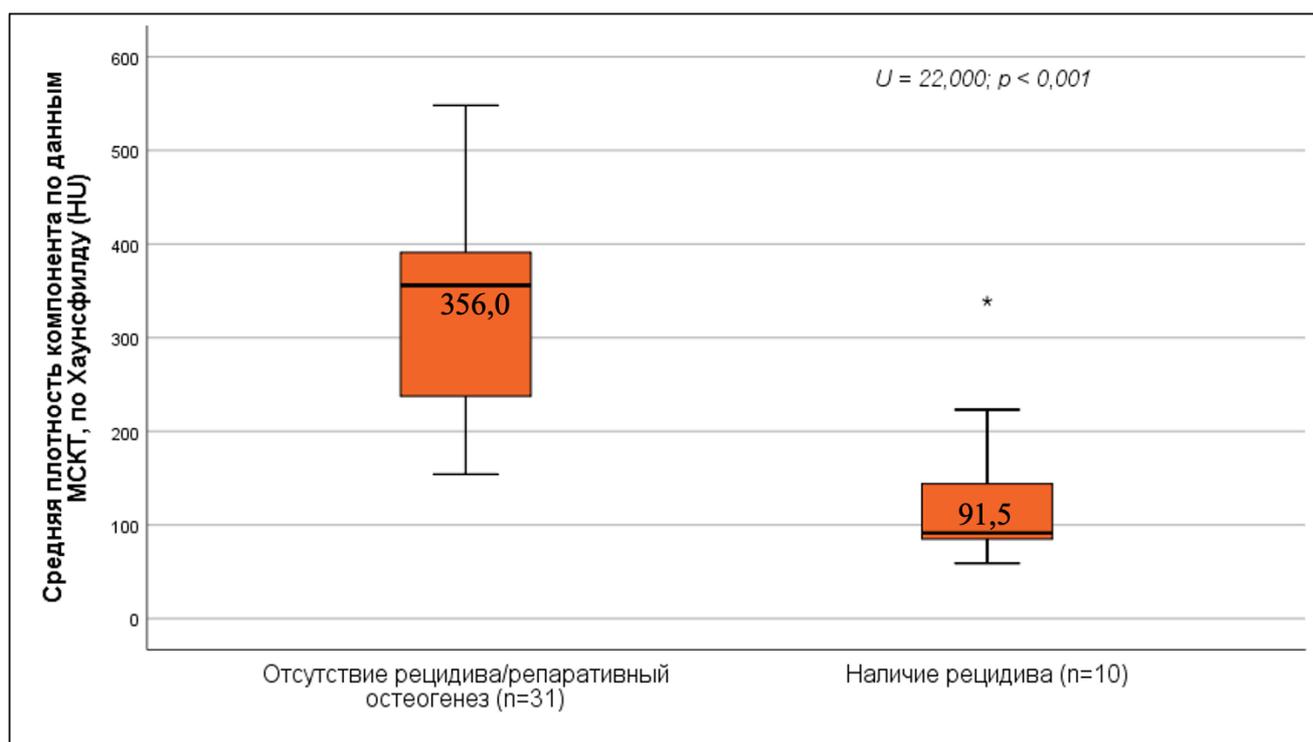


Рисунок 44 – Частота развития рецидива в зависимости от показателя средней плотности (НУ) подозрительного на рецидив компонента по данным МСКТ в послеоперационном периоде

Согласно полученным данным, репаративный процесс статистически и клинически значимо обладает более высоким средним показателем плотности (радиоденсивности) по Хаунсфилду, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 22,000; p < 0,001$): медиана плотности репаративного остеогенеза, видимого по данным МСКТ, составила 356,0 (221,0; 399,0; 154,0 – 548,0) НУ, в то время как медиана плотности опухолевого процесса при развитии рецидива составила 91,50

(81,3; 163,8; 59,0 – 339,0) НУ. Так, переменная, характеризующая плотность подозрительного компонента по Хаусфилду, полученная на основе данных МСКТ в послеоперационном периоде представляет значительный клинический интерес и является более объективным и репрезентативным прогностическим фактором, нежели объем компонента.

Анализ прогностической ценности переменной «Медиана объема компонента > 2 мл» представлена на рисунке 45.

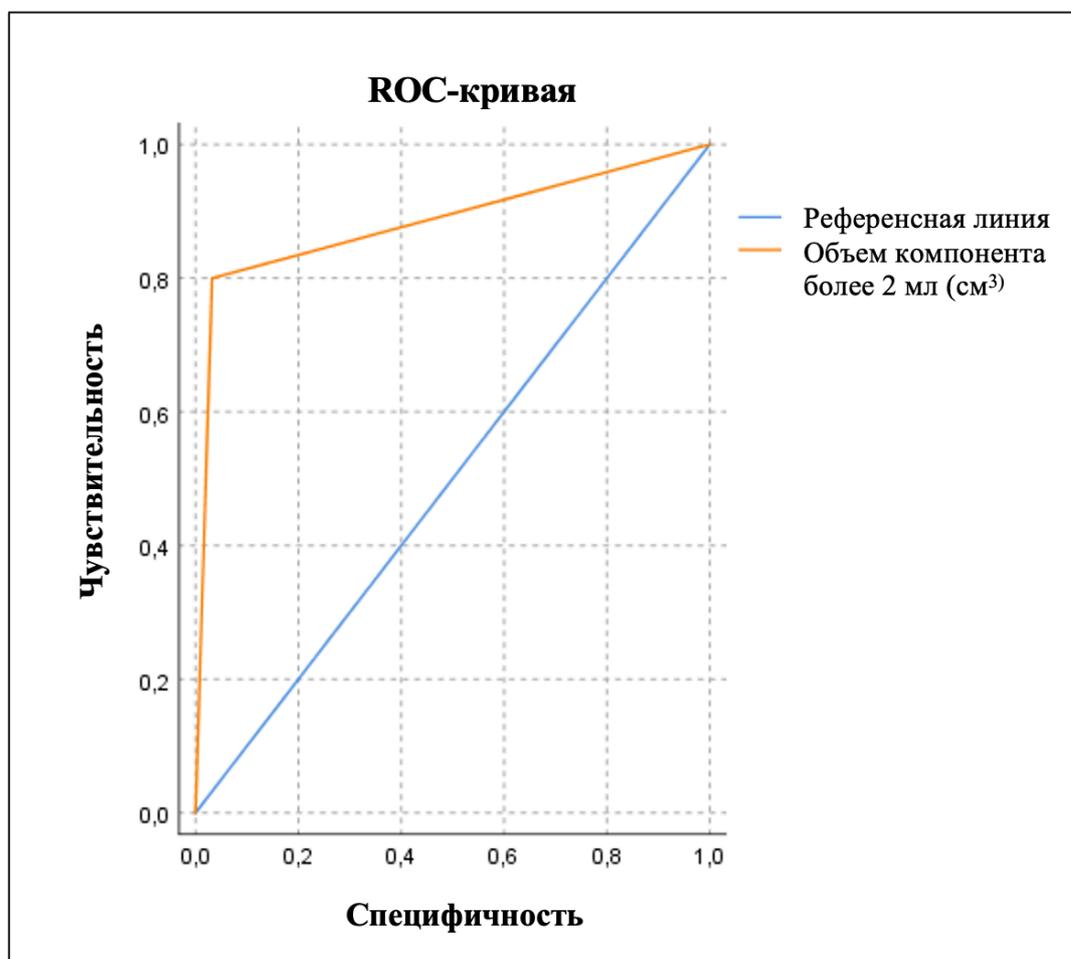


Рисунок 45 – Графическое представление прогностической ценности переменной, характеризующий объем подозрительного компонента по данным КТ, ROC- кривая

Все это говорит о том, что переменная «Медиана объема компонента > 2 мл» обладает высокой прогностической ценностью: $AUC(SE) = 0,884$ (95%ДИ 0,731;1,037) $p < 0,001$ и представляет собой самостоятельную прогностическую модель статистически значимо очень хорошего качества (рис. 45). Однако, в связи

с упоминающимися выше ограничениями репрезентативности данной модели, ее использование рекомендовано только в специализированных лечебных учреждениях, обладающих большим опытом хирургического лечения ЮОФ.

С целью объективизации анализа дифференциальной диагностики рецидива и оптимизации показаний к проведению повторной операции для удаления подозрительного компонента, выявленного по данным МСКТ в послеоперационном периоде, был осуществлен поиск прогностических факторов наличия рецидива и определения конфаундинг-эффекта (выявление дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода). Наиболее значимые прогностические модели повышения риска развития рецидива представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Наиболее значимые прогностические модели повышения риска развития рецидива

Изучаемые переменные	B(SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		p
			нижний	верхний	
Модель 1					
Константа	0,218 (1,357)	1,244	-	-	0,872
Наличие ЮОФ	2,085 (1,409)	8,047	0,509	127,321	0,139
Увеличение плотности на 1 НУ выше 150 НУ	-0,024 (0,010)	0,976	0,957	0,995	0,012
Вовлечение полости носа в опухолевый процесс	-3,276 (1,684)	0,038	0,001	1,025	0,052
Интраоперационная кровопотеря более 30%ОЦК	3,024 (1,610)	20,566	0,876	482,844	0,060
Модель 2					
Константа	1,211 (1,149)	3,357	-	-	0,292
Увеличение плотности на 1 НУ выше 150 НУ	-0,026 (0,010)	0,974	0,954	0,994	0,012
Вовлечение полости носа в опухолевый процесс	-3,447 (1,789)	0,032	0,001	1,061	0,054
Интраоперационная кровопотеря более 30%ОЦК	3,688 (1,799)	39,967	1,176	1358,592	0,040
<p>Модель 1: $R^2 = 0,516$ (Cox & Snell), 0,770 (Nagelkerke), 0,082 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 29,785; $p < 0,001$; Модель 2: $R^2 = 0,486$ (Cox & Snell), 0,725 (Nagelkerke), 0,262 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 27,291; $p < 0,001$. Метод ввода переменных – Backward LR</p>					

Согласно данным, переменная «Наличие ЮТОФ» не оказывала статистически значимого влияния на риск развития рецидива и была исключена из прогностической модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. К исключению этой переменной из модели следует относиться с осторожностью, т.к. данное исключение, как и большие доверительные интервалы для переменных, включенных в модели, наиболее вероятно обусловлены относительно малым объемом выборки. С целью прогнозирования вероятности наличия рецидива могут быть использованы обе модели в виду их статистической значимости и хорошего отражения фактических данных, несмотря на имеющиеся ограничения, обусловленные объемом изучаемой выборочной совокупности. Такие переменные, как «Увеличение плотности на 1 НУ, при плотности подозрительного компонента выше 150 НУ», «Вовлечение полости носа в опухолевый процесс» являются предикторами снижения риска развития рецидива, в то время как переменная «Интраоперационная кровопотеря более 30%ОЦК» является фактором, в значительной степени повышающим риск развития рецидива в послеоперационном периоде и должна учитываться при определении показаний к проведению повторного ревизионного хирургического вмешательства.

Сравнительный анализ качества прогностических моделей представлен в таблице 17, графическое описание проведенного анализа - на рисунке 46. Модель 1 включает предикторы «Наличие ЮТОФ», «Увеличение плотности на 1 НУ, при плотности подозрительного компонента выше 150 НУ», «Вовлечение полости носа в опухолевый процесс», «Интраоперационная кровопотеря более 30%ОЦК»; модель 2 включает предикторы «Увеличение плотности на 1 НУ, при плотности подозрительного компонента выше 150 НУ», «Вовлечение полости носа в опухолевый процесс», «Интраоперационная кровопотеря более 30%ОЦК»; модель 3 включает предиктор «Медиана объема компонента > 2 мл».

Таблица 17 – Результаты сравнительного межгруппового анализа качества прогностических моделей определения риска наличия рецидива ЮОФ при дифференциальной диагностике подозрительного компонента по данным КТ в послеоперационном периоде

Изучаемые модели	Статистические показатели								
	AUC (SE)	Асимпт. 95%ДИ		p	Асимпт.		AUC разница	Асимпт. 95% ДИ	
		нижн.	верхн.		Z	p		нижн.	верхн.
Модель 1	0,913 (0,066)	0,783	1,043	<0,001	-0,234	0,815	-0,021	-0,194	0,153
Модель 2	0,934 (0,059)	0,819	1,049	<0,001					
Модель 3	0,884 (0,078)	0,731	1,037	<0,001	0,512	0,609	0,050	-0,141	0,241

Так, согласно результатам анализа (таблица 15), все прогностические модели обладают отличным качеством, при этом отсутствуют статистически значимые различия в качестве предложенных моделей для определения вероятности рецидива в послеоперационном периоде.

ROC-кривые (рис. 46) иллюстрируют полученные результаты (таблица 17), и подтверждают отсутствие статистически значимых различий модели 1 и 2, а также модели 3 (характеризующей объем подозрительного компонента). Это свидетельствует о том, что все модели могут быть предложены для использования в рутинной клинической практике специализированных лечебных учреждений.

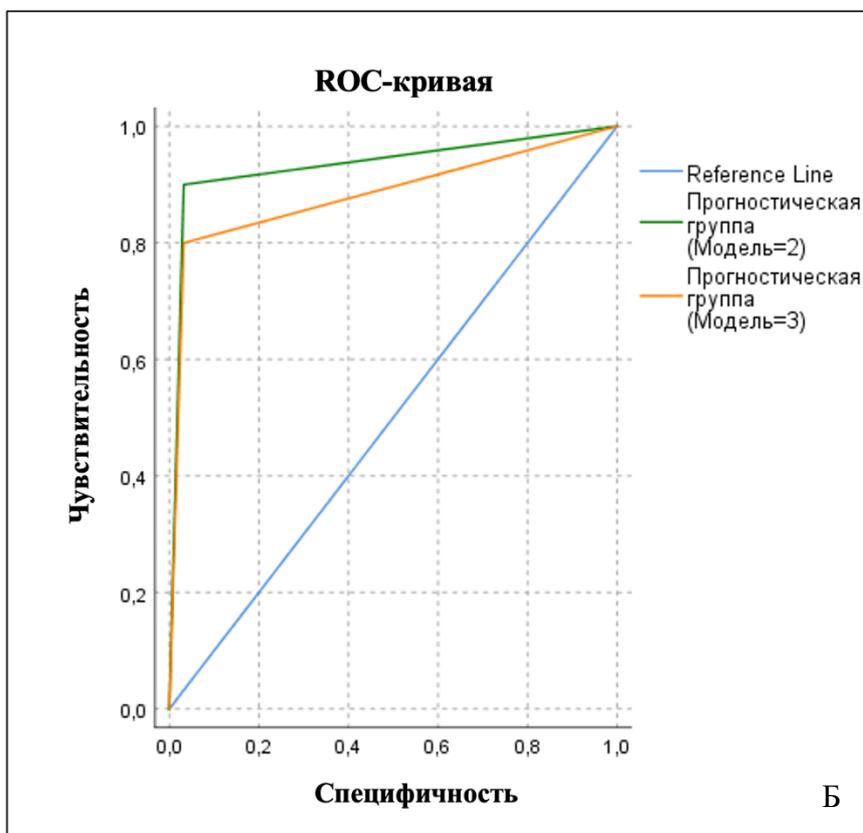
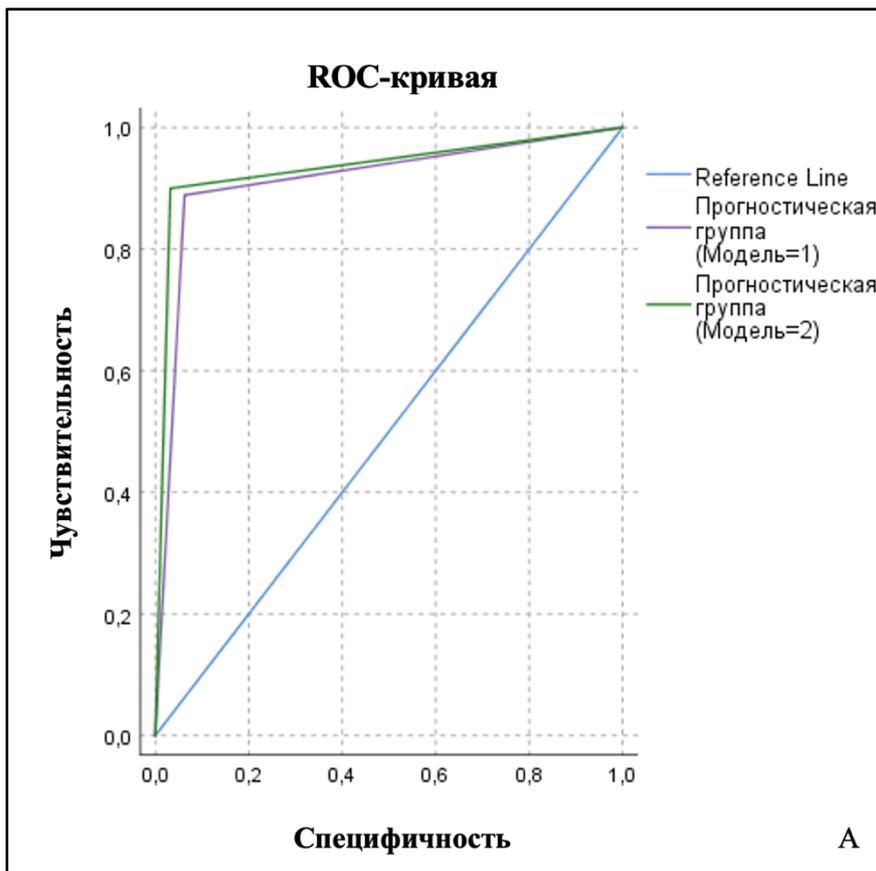


Рисунок 46 – Сравнение качества моделей путем построения ROC-кривых для моделей 1 – 3; А) сравнение моделей 1-2; Б) сравнение моделей 2-3.

4.3 АНАЛИЗ БЕССОБЫТИЙНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА

Медиана продолжительности катамнестического наблюдения от первой операции в НМИЦ ДГОИ до последнего наблюдения составила 23,6 (12,5; 41,0; 1,0–113,5) мес. Для групп ЮПОФ и ЮТОФ медиана продолжительности катамнестического наблюдения практически совпала, составив 23,6 (11,8; 40,6; 4,6–113,5) мес. против 24,0 (17,0; 42,5; 1,0–67,0) мес. Доля патоморфологически подтвержденных случаев рецидива составила 24,3% (n=10), доля подозрительных компонентов, патоморфологически верифицированных, как репаративный неостеогенез (послеоперационные изменения) – 14,6% (n=6).

Согласно результатам анализа общей бессобытийной выживаемости (рис. 47), доля пациентов в отсутствие рецидива составила 66,4% (SE 0,9), а средняя продолжительность бессобытийной выживаемости - 80,1 мес. (9,1; 95%ДИ 62,3; 98,0).

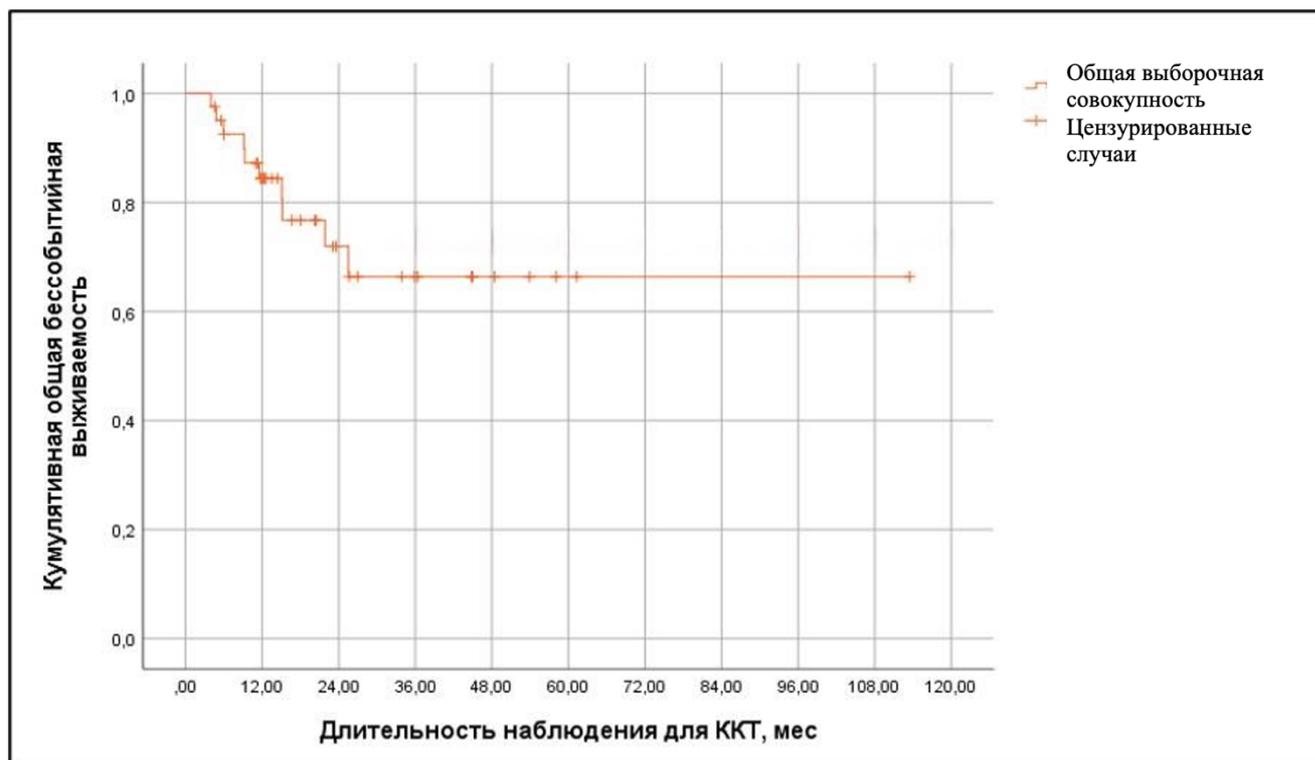


Рисунок 47 – Кривая общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮОФ, без учета случаев операций по поводу патоморфологически подтвержденного репаративного остеогенеза

Гистологический тип ЮОФ оказывал следующее влияние на показатели общей бессобытийной выживаемости (рисунок 48): в группе ЮТОФ отмечались статистически (Breslow: $\chi^2 = 3,938$; $p = 0,047$) значимо более низкие показатели бессобытийной выживаемости: доля пациентов в отсутствие рецидива составила 46,2% (SE 14,7) против 86,4% (SE 9,4) для ЮТОФ против ЮПОФ соответственно, а средняя продолжительность бессобытийной выживаемости - 36,5 мес. (SE 6,4; 95%ДИ 23,8; 49,1) против 99,6 мес. (SE 9,4; 95%ДИ 81,3; 118,1) соответственно.

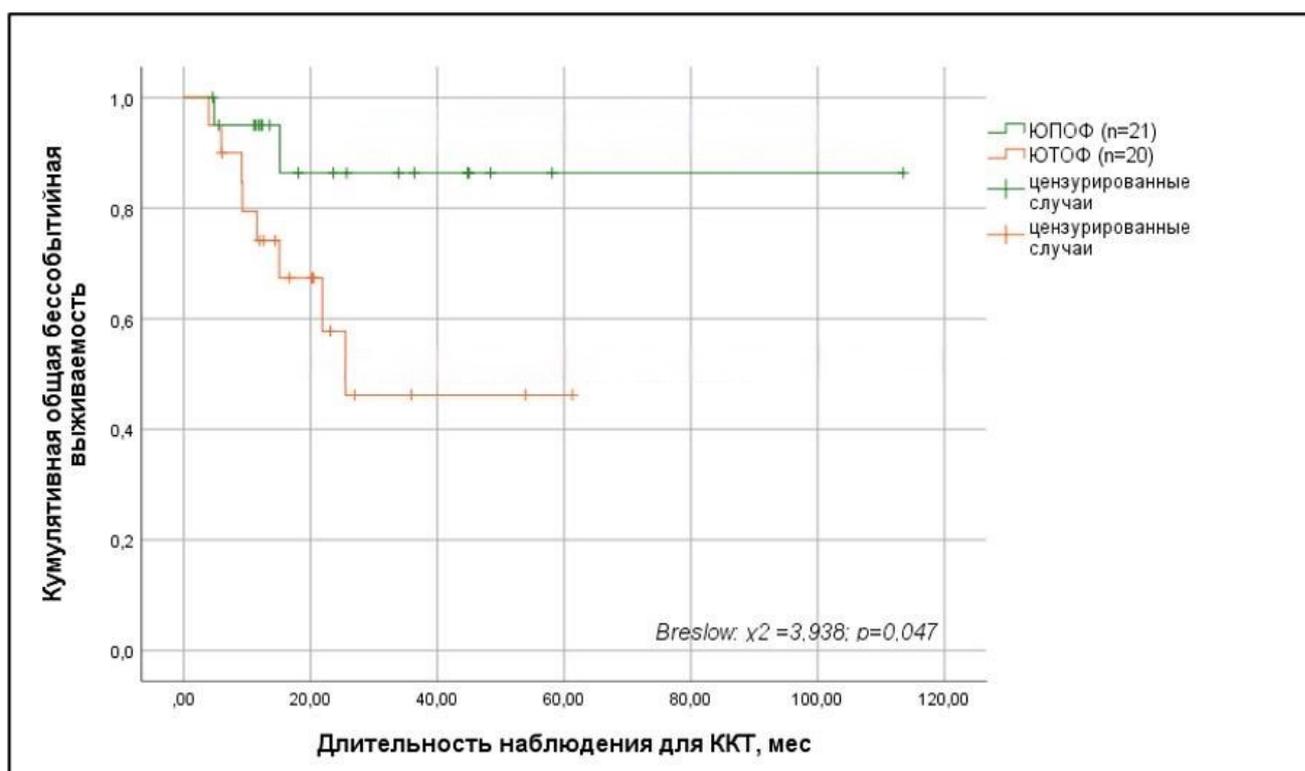


Рисунок 48 – График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮОФ в зависимости от гистологического типа опухоли (ЮПОФ и ЮТОФ)

При проведении сравнительной оценки применяемого хирургического доступа (эндоскопический / наружный / комбинированный) отсутствовало прямое влияние последнего на общую бессобытийную выживаемость пациентов (Breslow: $\chi^2 = 3,278$; $p = 0,194$). Клинически значимые различия доли и средней продолжительности бессобытийной выживаемости (рисунок 49), стоит интерпретировать с осторожностью ввиду относительно малого объема изучаемых групп и потенциального влияния дополнительно вмешивающихся факторов (таких, как гистологический

тип опухоли). Важно отметить, что случаи сегментарной резекции не учитывались в данном анализе т.к. в данной группе не было зафиксировано ни одного рецидива при сегментарной резекции, а также ввиду относительно малого размера группы (n=6). Однако, этот вариант объема хирургического лечения является наиболее эффективным с точки зрения безрецидивного течения заболевания.

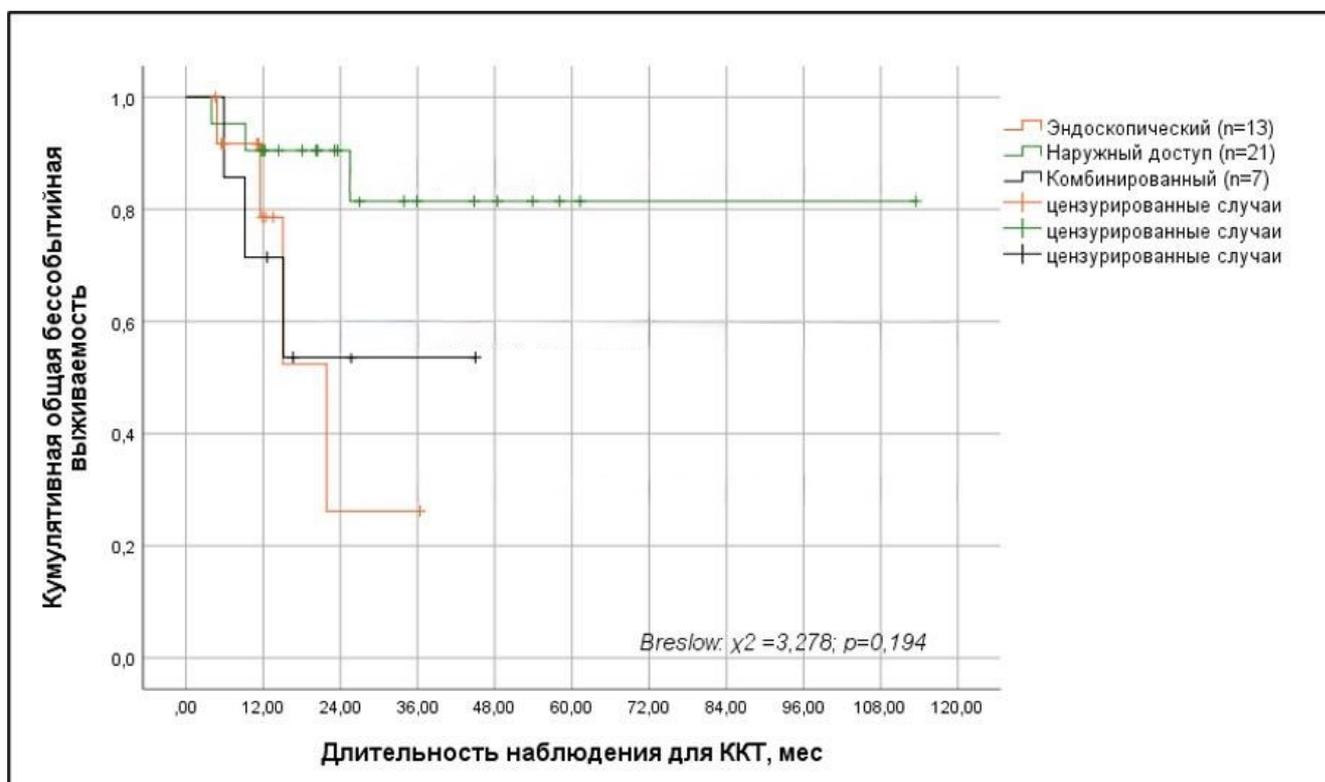


Рисунок 49 – График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮОФ в зависимости от применяемого хирургического доступа.

Продолжительность общей бессобытийной выживаемости у пациентов в зависимости от применяемого хирургического доступа (наружный / комбинированный / эндоскопический) составила 21,1 мес (SE 4,5; 95%ДИ 12,2; 30,0) против 95,3 мес (SE 9,8; ДИ 76,1; 114,6) против 29,0 мес. (SE 6,9; 95%ДИ 15,5; 42,5) соответственно (рис. 49). Доля пациентов в отсутствие рецидива составила 26,2% (SE 21,9) против 81,4% (SE 10,3) против 53,6% (SE 20,1) соответственно.

Анализ влияния варианта энуклеации опухоли (с/без обработки ложа удаленной опухоли) представлен на рисунке 50.

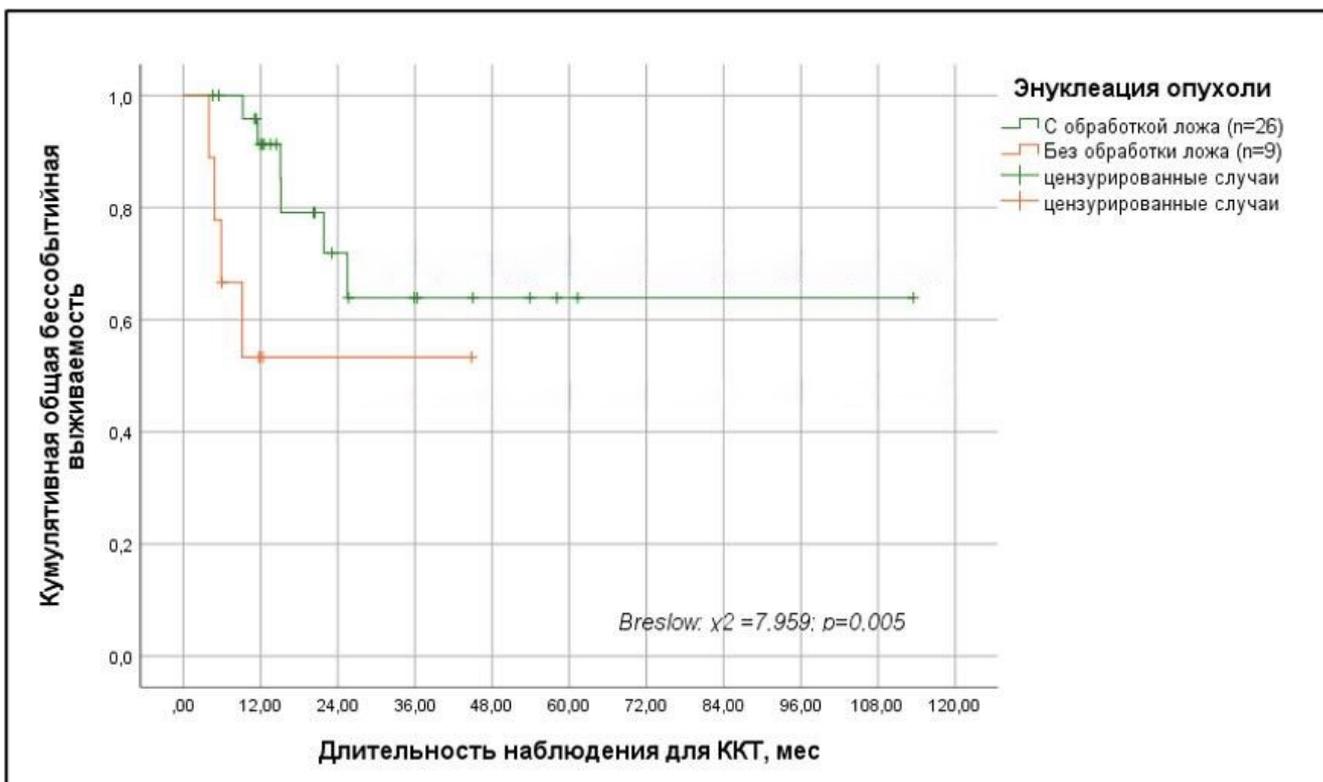


Рисунок 50 – График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮОФ в зависимости от варианта энуклеации опухоли.

Эти графики подтверждают, что энуклеация с обработкой ложа опухоли обладает преимуществом перед энуклеацией без обработки ложа, что сказывается на показателях продолжительности бессобытийной выживаемости: 78,9 мес (SE 11,7; 95%ДИ 55,9; 101,8) против 26,7 мес (SE 6,7; 95%ДИ 13,7; 39,8) (Breslow: $\chi^2 = 7,959$; $p = 0,005$) соответственно (рис. 50).

Сравнительный анализ продолжительности бессобытийной выживаемости в зависимости от клинической конечной точки (ККТ) и гистологического типа опухоли отображен на рисунке 51, результаты статистического анализа – в таблице 18 и на рисунках 52 и 53.

На рисунке 51 показаны медианы (Q1; Q3; min-max) продолжительности ка-тамнестического наблюдения пациентов в двух группах до наступления события (рецидив или репаративный неоостеогенез):

1) 15,2 (11,4; 30,4; 4,0–113,5) мес. для катамнестической группы А (от первой операции в НМИЦ ДГОИ до развития рецидива или цензурирования);

2) 20,5 (12,3; 37,1; 1,0–113,5) мес. для катамнестической группы Б (от первой или повторной операции в НМИЦ ДГОИ до развития репаративного остеогенеза или цензурирования).

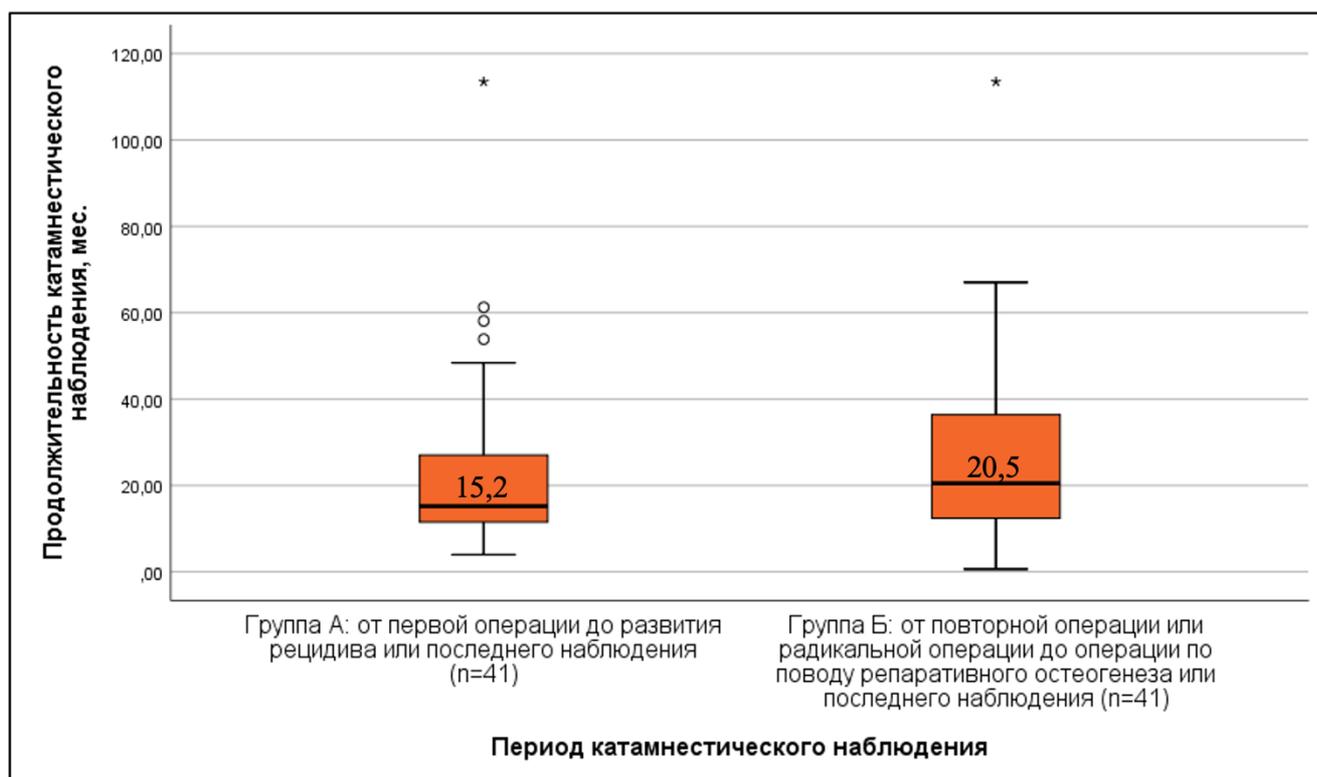


Рисунок 51 – Сравнительный анализ продолжительности катамнестического наблюдения в зависимости от развития рецидива или репаративного остеогенеза

Так, согласно представленным данным (рис. 51), длительность катамнестического наблюдения пациентов из группы А (от первой операции до развития рецидива или цензурирования), имели клинически значимо меньшую длительность наблюдения ($U=718,000$; $p=0,256$) до развития рецидива, чем пациенты из группы Б (у которых в качестве подозрительного компонента был выявлен репаративный остеогенез). Другими словами, рецидив наступал быстрее, чем репаративный процесс.

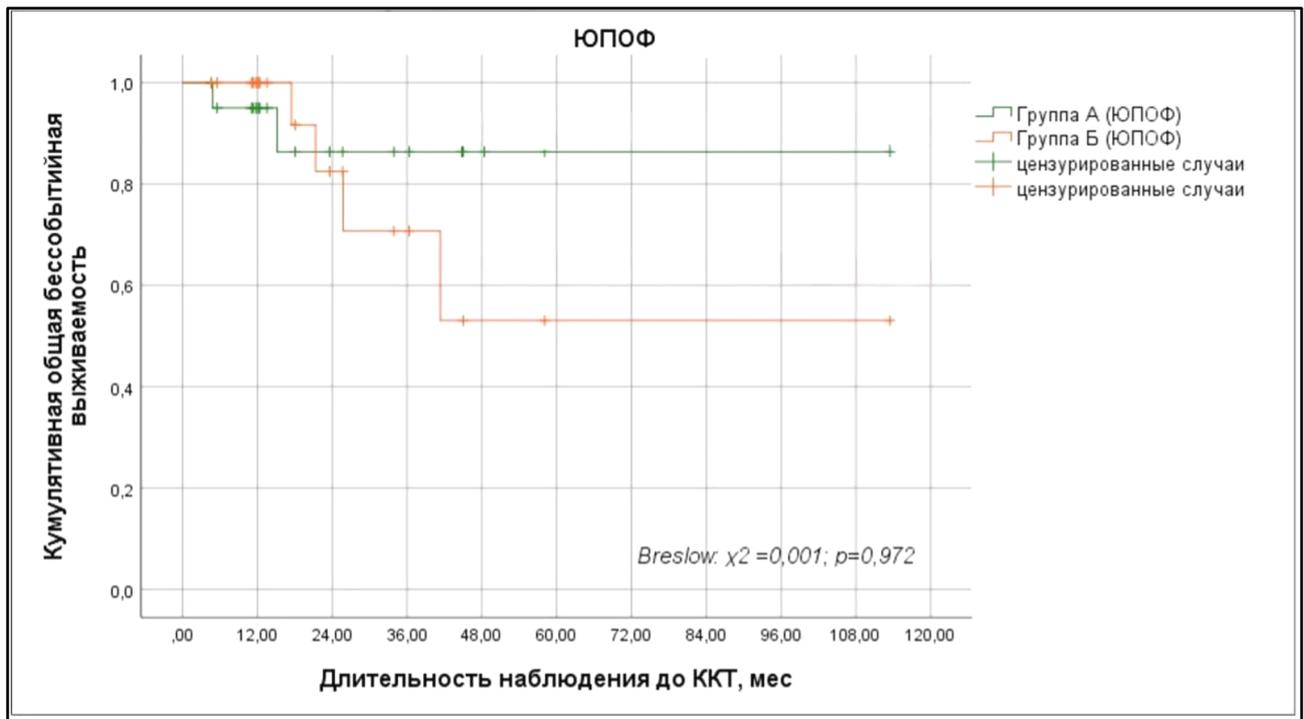


Рисунок 52 – График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮПОФ в зависимости от развития рецидива (группа А) или репаративного остеогенеза (группа Б)

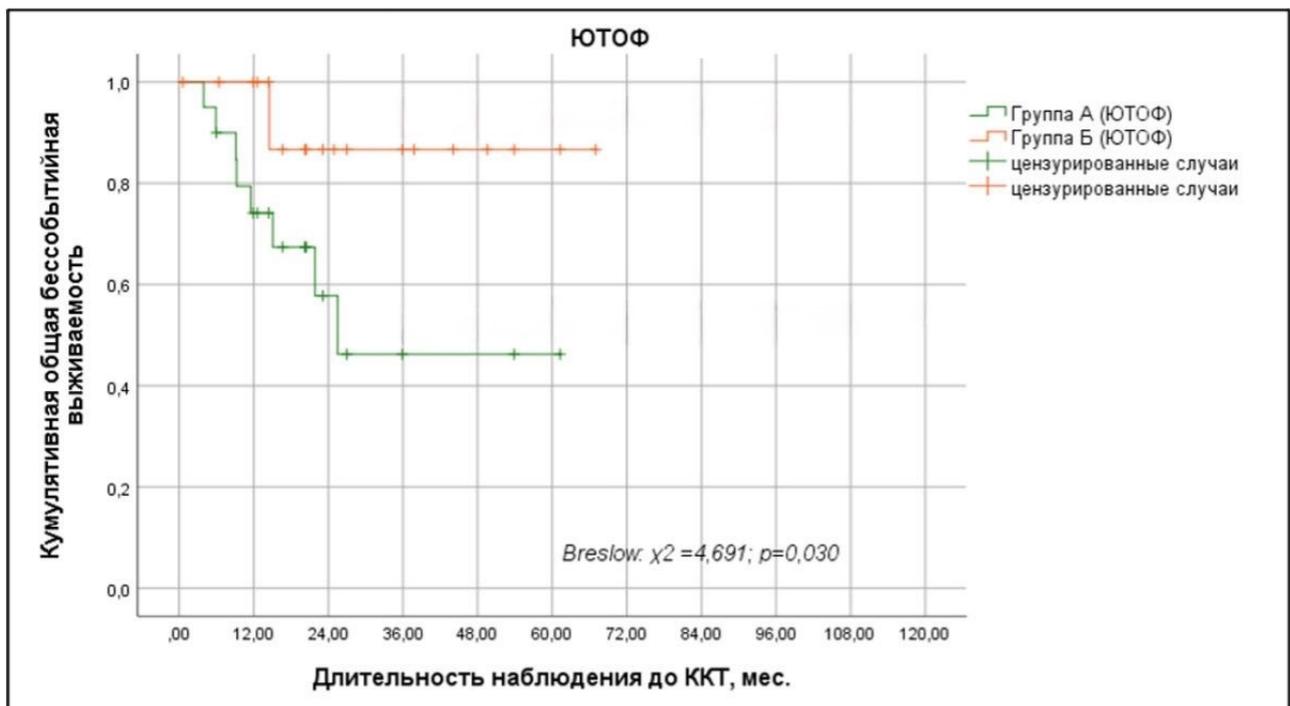


Рисунок 53 – График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮТОФ в зависимости от развития рецидива (группа А) или репаративного остеогенеза (группа Б)

Таблица 18 – Сравнительная межгрупповая оценка общей бессобытийной выживаемости в зависимости от морфологического типа опухоли (ЮПОФ / ЮТОФ)

Группа сравнения	Общая бессобытийная выживаемость, % (SE)	Среднее время, свободное от продолженного роста или репаративного неоостеогенеза, мес. (ДИ95%)	SE	Статистический критерий		
				Log Rank (Mantel-Cox)	Breslow (Generalized Wilcoxon)	Tarone-Ware
ЮПОФ						
Группа А*	86,4 (0,09)	99,6 (81,0; 118,1)	9,4	$\chi^2 = 0,620$ $p = 0,431$	$\chi^2 = 0,001$ $p = 0,972$	$\chi^2 = 0,135$ $p = 0,713$
Группа Б**	53,0 (0,19)	73,9 (43,9; 104,0)	15,3			
Общая выборка	-	86,6 (67,6; 105,7)	9,7	Расчет не требуется		
ЮТОФ						
Группа А*	46,2 (0,15)	36,5 (23,8; 49,1)	6,4	$\chi^2 = 4,945$ $p = 0,026$	$\chi^2 = 4,691$ $p = 0,030$	$\chi^2 = 4,823$ $p = 0,028$
Группа Б**	86,7 (0,09)	60,0 (51,0; 69,0)	4,6			
Общая выборка	-	49,6 (40,5; 96,5)	4,7	Расчет не требуется		
Группа А* – от первой операции до развития рецидива или цензурирования (n=41); Группа Б** – от первой операции до развития репаративного неоостеогенеза или цензурирования (n=41), Наличие стат. различий между стратами ЮПОФ и ЮТОФ: $\chi^2 = 3,938$; $p = 0,047$ (Breslow)						

При оценке показателей общей бессобытийной выживаемости в зависимости от развития рецидива (группа А) или репаративного остеогенеза (группа Б) и гистологического типа опухоли, представленных на рисунках 52 - 53 и в таблице 18, при ЮТОФ отмечалось значительно более быстрое развитие рецидива и репаративного остеогенеза, чем при ЮПОФ: 36,5 мес (95% ДИ 23,8; 49,1) и 60,0 мес (95% ДИ 51,0; 69,0) против 99,6 мес (95% ДИ 81,0; 118,1) и 73,9 мес (95% ДИ 43,9; 104,0) ($\chi^2 = 3,938$; $p = 0,047$) соответственно. Кроме того, среди ЮТОФ отмечалось более длительная средняя бессобытийная выживаемость при развитии репаративного остеогенеза, чем при развитии рецидива: 60,0 мес (95% ДИ 51,0; 69,0) против 36,5 мес (95% ДИ 23,8; 49,1) ($\chi^2 = 4,691$; $p = 0,030$) соответственно.

Для выявления прогностических факторов, ухудшающих бессобытийный прогноз пациентов с ЮОФ был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса (таблица 18, рисунок 54). Этими факторами выступали:

- 1) «Наличие ЮТОФ»;

- 2) «Энуклеация без обработки ложа опухоли»;
- 3) «Объем ПК более 2 мл в послеоперационном периоде»;
- 4) «Радиоденсивность тканей в области послеоперационных изменений менее 150 НУ»;
- 5) «Объем интраоперационной кровопотери более 30%ОЦК».

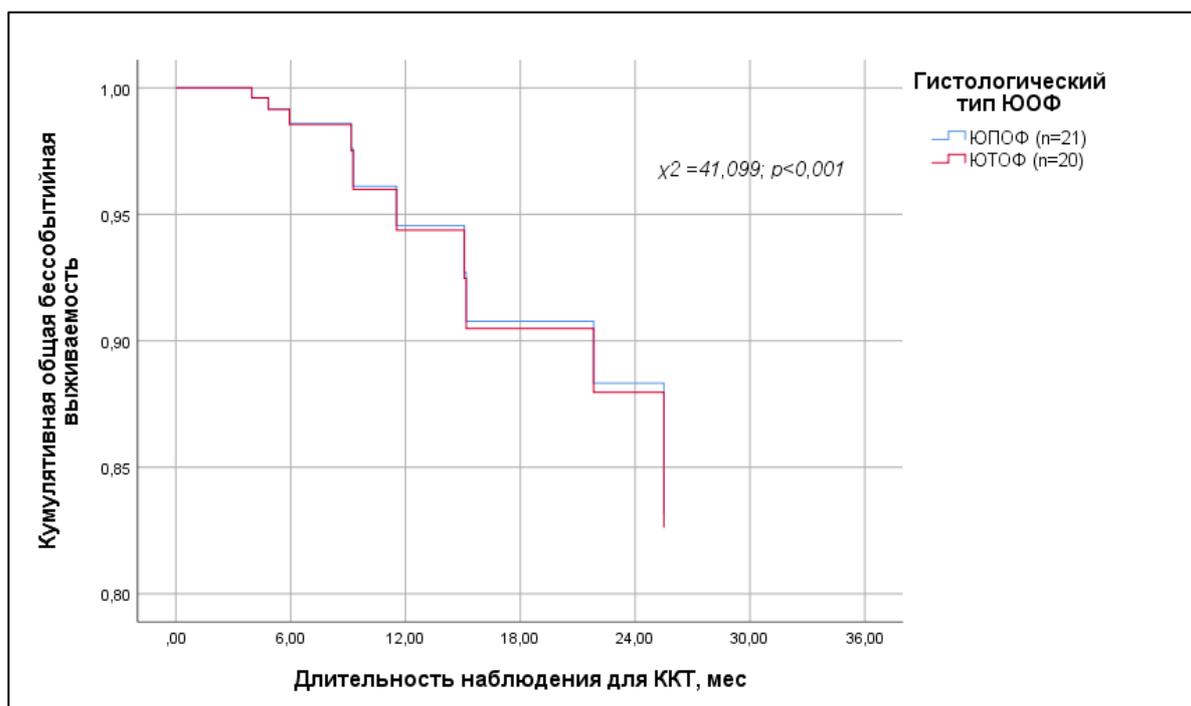


Рисунок 54 – Кривые общей бессобытийной выживаемости согласно регрессионному анализу Кокса у пациентов с ЮОФ в зависимости от гистологического типа.

В связи с относительно малым объемом изучаемой выборочной совокупности переменные, которые не являлись статистически значимыми предикторами ухудшения прогноза пациента последовательно исключались из моделей согласно критерию шагового отбора исключения из модели (при значении вероятности переменной $\leq 0,01$) в случае включения переменной «Объем подозрительного компонента более 2 мл в послеоперационном периоде», однако в рутинной клинической практике с целью повышения эффективности прогностического анализа рекомендуется применять все предикторы, включенные в прогностическую модель, отображенную в таблице 19 вплоть до того, как эта модель может быть

скорректирована на основе изучения более крупной выборочной совокупности пациентов.

Таблица 19 – Наиболее значимая прогностическая модель оценки продолжительности бессобытийной выживаемости в зависимости от гистологического типа ЮОФ

Показатель	Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95%ДИ	p
Наличие ЮПОФ	0,968	0,10-9,15	0,977
Энуклеация без обработки ложа опухоли	3,159	0,49-20,47	0,228
Объем ПК более 2 мл в послеоперационном периоде	8,366	1,10-63,41	0,040
Плотность образования в послеоперационной области менее 150 НУ	5,379	0,64-45,50	0,122
Объем интраоперационной кровопотери 15-29%ОЦК ¹	0,552	0,10-2,93	0,485
Объем интраоперационной кровопотери менее 15%ОЦК ¹	0,333	0,02-5,27	0,435
ОР – отношение рисков (Hazard ratio); ДИ-доверительный интервал Хи-квадрат многофакторной модели = 41,099 при p<0,001; 1 – Референтная категория для переменной «Объем интраоперационной кровопотери...» – Объем интраоперационной кровопотери более 30%ОЦК			

Резюмируя данные, представленные в таблицах 18 - 19, и на рисунках 47 - 54, наименее благоприятным прогнозом относительно развития рецидива обладали пациенты, у которых отмечено наличие переменных: «Наличие ЮТОФ»; «Энуклеация без обработки ложа опухоли»; «Объем подозрительного компонента более 2 мл в послеоперационном периоде»; «Плотность образования в послеоперационной области менее 150 НУ» и «Объем интраоперационной кровопотери более 30 %ОЦК». Данные переменные составляют достоверную прогностическую модель для определения риска развития рецидива ($\chi^2 = 41,099$; p<0,001).

4.4 СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Не маловажную роль в оценке эффективности лечения детей и подростков с ювенильной оссифицирующей фибромой играет и субъективная оценка своего состояния до и после проведенного лечения. С этой целью пациентам было предложено пройти тестирование перед и через один месяц после операции по следующим параметрам: боль, функция носового дыхания и качество жизни. Были использованы русскоязычные опросники: NOSE (nasal obstruction symptom evaluation scale - шкала выраженности симптомов назальной обструкции), визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и опросник для оценки качества жизни SF-36.

Согласно полученным ответам (таблица 20), отмечалось значительное улучшение показателей субъективной оценки пациентами выраженности симптомов назальной обструкции и интенсивности боли до и через один месяц после операции, согласно русскоязычной анкете-опроснику NOSE ($Z = -3,379$; $p = 0,001$) и ВАШ ($Z = -2,060$; $p = 0,039$). Так, через 1 месяц после операции пациенты отмечали клинически (90%, $n=18$ против 55%, $n=11$) и статистически ($\chi^2_{(1)} = 4,514$; $p = 0,034$) значимо чаще комфортное носовое дыхание, чем до проведения операции. При этом, несмотря на отсутствие значимых различий ($p = 0,695$) частоты отсутствия жалоб на боль, до и через 1 месяц после операции, выявлено статистически значимое снижение интенсивности боли у тех пациентов, которые отмечали наличие болевого синдрома в предоперационном периоде.

Таблица 20 – Результаты сравнительно анализа субъективной оценки пациентов с ЮОФ носового дыхания и интенсивности боли до и через один месяц после операции согласно опросникам NOSE и ВАШ

Изучаемый признак	Группа исследования, пациенты с ЮОФ (n=20)		Результаты статистического анализа показателей «до-после» операции ¹	
	Перед операцией (n=20)	Один месяц после операции (n=20)		
Количественные показатели				
NOSE, балл Me (Q1; Q3)	10,00 (5,00; 52,50)	2,50 (0,0; 8,75)	Z = -3,379 Asymp. Sig. (2-tailed) = 0,001	
ВАШ, балл Me (Q1; Q3)	0 (0,0; 2,5)	0 (0,0;0,0)	Z = -2,060 Asymp. Sig. (2-tailed) = 0,039	
Категориальные показатели, n (%)²				
Комфортное носовое дыхание ³	11 (55)	18 (90)	$\chi^2_{(1)} = 4,514$ Asymp. Sig. (2-sided) = 0,034	
Затрудненное носовое дыхание ³	4 (20)	2 (10)		
Плохое или отсутствие носового дыхания ³	5 (25)	нет		
ВАШ	0 баллов	15 (75)	17 (85)	Exact Sig. (2-sided) = 0,695
	1 балл	нет	1 (5)	
	2 балла	нет	2 (10)	
	3 балла	1 (5)	нет	
	4 балла	1 (5)	нет	
	5 баллов	1 (5)	нет	
	6 баллов	2 (10)	нет	
<p>1 – Сравнительный анализ количественных данных проводился с помощью расчета значения (Z) парного критерия Вилкоксона с указанием уровня достигнутой статистической значимости (Asymp. Sig. (2-tailed)); анализ категориальных данных проводился с помощью расчета χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность с указанием числа степеней свободы и уровнем значимости, а также точный двусторонний критерий Фишера с указанием достигнутого уровня значимости;</p> <p>2 – С целью повышения адекватности статистического анализа при анализе категориальных показателей степени затруднения носового дыхания объединялись переменные, описывающие затрудненное и плохое/отсутствующее носовое дыхание, при анализе результатов ВАШ создавались переменные «0 баллов» (отсутствие жалоб на боль) и «1-6 баллов» (наличие жалоб на боль);</p> <p>3 – Интерпретация результатов NOSE согласно рекомендациям ААО-HNS: 1) 0-25 баллов - комфортное носовое дыхание; 2) 26-50 баллов - затрудненное носовое дыхание; 3) 51-100 баллов - плохое или полное отсутствие носового дыхания</p>				

В таблице 21 представлены результаты анализа послеоперационной адаптации на основе субъективной оценки пациентами качества жизни согласно опроснику SF-36.

Таблица 21 – Результаты анализа субъективной оценки качества жизни пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой до и через один месяц после операции согласно анкете-опроснику SF-36

Изучаемый признак	Группы исследования, пациенты с ЮОФ		Результаты статистического анализа показателей «до-после» операции, Z; Asymp. Sig. (2-tailed) ¹	Популяционные показатели здоровых детей (n=133) ² , M (SD)
	До операции (n=20), Me (Q1; Q3)	Один месяц после операции (n=20), Me (Q1; Q3)		
Физическое функционирование (PF)	84,50 (76,25; 98,75)	92,50 (87,50; 95,00)	-2,920; 0,003	90,39 (1,46)
Ролевое физическое функционирование (RP)	65,00 (50,00; 100,0)	93,80 (82,00; 100,0)	-3,007; 0,003	79,35 (2,71)
Интенсивность боли (BP)	83,35 (62,00; 100,0)	96,75 (92,50; 100,0)	-2,371; 0,018	82,58 (2,17)
Общее здоровье (GH)	66,00 (55,00; 72,00)	74,20 (68,25; 77,00)	-2,947; 0,003	62,95 (1,67)
Суммарный показатель физического здоровья (PCS)	42,40 (35,90; 49,04)	54,13 (52,42; 56,09)	-3,574; <0,001	нет данных
Жизнеспособность (VT)	62,35 (52,50; 75,00)	78,00 (75,00; 83,75)	-3,305; 0,001	59,60 (2,78)
Социальное функционирование (SF)	69,38 (50,00; 84,38)	88,75 (75,00; 100,0)	-3,332; 0,001	75,16 (2,06)
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	64,99 (33,30; 100,0)	95,00 (89,72; 100,0)	-2,777; 0,005	75,85 (2,84)
Психологическое здоровье (MH)	71,40 (60,00; 84,00)	84,40 (80,00; 88,00)	-3,271; 0,001	63,32 (1,85)
Суммарный показатель психологического здоровья (PCS)	44,67 (35,95; 54,11)	54,76 (52,29; 57,45)	-3,479; 0,001	нет данных

1 – Z и Asymp. Sig (2-tailed) – значение критерия и уровень достигнутой статистической значимости согласно парному критерию Вилкоксона; 2 – Популяционные показатели здоровых детей схожей возрастной группы приведены согласно данным исследования Рычкова, С. В. Качество жизни детей школьного возраста и его возрастно-гендерные особенности (по данным CHQ-87 и SF-36) / С. В. Рычкова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 2(30). – С. 69-71

Согласно этим данным, отмечено наличие улучшения показателей, характеризующих, как физический, так и психологический компоненты качества жизни пациентов в течение первого месяца после хирургического лечения ЮОФ. Несмотря на то, что ряд показателей качества жизни на предоперационном этапе соответствовал или незначительно превышал популяционные показатели здоровых детей, также отмечались клинически значимо более низкие (по сравнению с данными здоровых детей схожей возрастной группы) значения таких показателей, как

- Физическое функционирование (84,50 против 90,39 баллов);
- Социальное функционирование (69,38 против 75,16 баллов);
- Роль физическое функционирование (65,00 против 79,35 баллов);
- Роль эмоциональное функционирование (64,99 против 75,85 баллов);

что свидетельствует о наличии значительного затруднения физической и психологической активности и повседневной деятельности пациентов с ЮОФ из изучаемой выборочной совокупности в отсутствие хирургического лечения.

При оценке результатов анализа показателей качества жизни пациентов с ЮОФ до и через 1 месяц после операции следует отметить не только наличие значительного улучшения показателей качества жизни в послеоперационном периоде, но и достижение оптимума значений (80 – 100 баллов) по всем показателям за исключением таких показателей, как

- Общее здоровье (66,00 баллов для пациентов с ЮОФ против 62,95 баллов популяционных показателей здоровых детей схожей возрастной группы) и
- Жизнеспособность (78,00 баллов для пациентов с ЮОФ против 59,6 баллов).

Относительно более высокие показатели качества жизни у пациентов с ЮОФ в рамках данного исследования по сравнению с популяционными показателями здоровых детей может быть объяснено относительно небольшим объемом изучаемой выборочной совокупности (рис. 55).

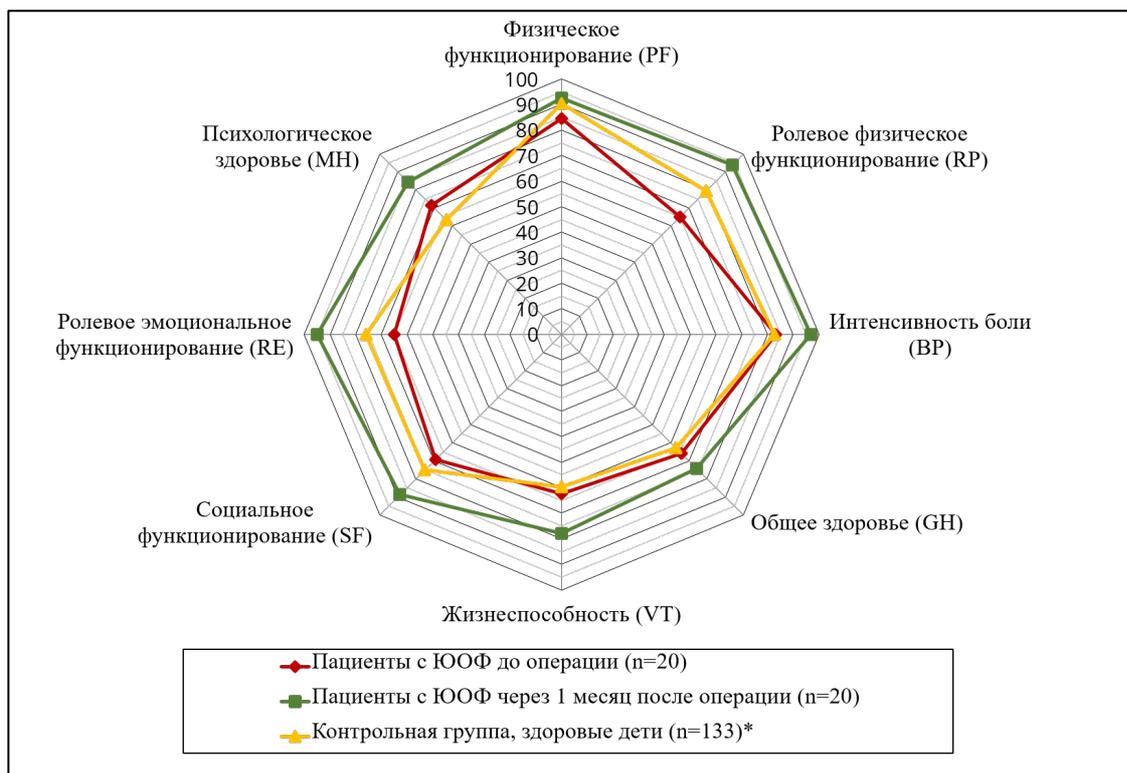


Рисунок 55 – Динамика изменения показателей качества жизни пациентов с ЮОФ до и через один месяц после операции и популяционных показателей здоровых детей той же возрастной группы.

При анализе влияния гистологического типа ЮОФ на показатели выраженности симптомов назальной обструкции, интенсивности боли и качества жизни до и через один месяц после операции была выявлена следующая особенность: наличие статистически значимого влияния ЮПОФ на такие показатели, как

- Повышение интенсивности боли (BP) согласно опроснику SF-36 на предоперационном этапе (Kruskal-Wallis $H = 5,131$; $p = 0,024$), в отсутствие влияния на предоперационный показатель ВАШ (Kruskal-Wallis $H = 0,639$; $p = 0,424$);
- Понижение показателя физического функционирования (PF) согласно опроснику SF-36 на послеоперационном этапе (Kruskal-Wallis $H = 5,481$; $p = 0,019$), в отсутствие влияния на данный показатель на предоперационном этапе (Kruskal-Wallis $H = 0,037$; $p = 0,847$).

Наличие данных статистических различий влияния ЮПОФ по сравнению с ЮТОФ могут быть связаны с преимущественно неспецифическим характером болевого синдрома. Результаты статистического анализа иных показателей SF-36, NOSE, ВАШ не приводятся в виду отсутствия клинической и статистической значимости различий влияния гистологической природы ЮОФ, а также громоздкости вычислений.

Резюмируя проведенный сравнительный анализ послеоперационной адаптации пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой различного морфологического типа (ЮПОФ и ЮТОФ) на основе субъективной оценки пациентами выраженности симптомов назальной обструкции, интенсивности боли и качества жизни до и через один месяц после операции согласно русскоязычным анкетам-опросникам NOSE, ВАШ и SF-36, следует отметить наличие выраженной положительной динамики состояния у изучаемой группы пациентов. Так, отмечалось снижение степени назальной обструкции, интенсивности боли и повышение показателей качества жизни. Выявленное на предоперационном этапе ограничение физической, психологической активности и повседневной деятельности пациентов с ЮОФ из изучаемой выборочной совокупности в отсутствие хирургического вмешательства подтверждает высокую социально-экономическую значимость решения проблемы хирургического лечения данной группы больных. При этом, согласно полученным в ходе исследования результатам динамики изменения показателей качества жизни согласно анкете-опроснику SF-36 пациентов с ЮОФ, перенесших хирургическое лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, отмечалось не только достижение популяционных показателей здоровых детей, но и преодоление границ оптимума значений для большинства показателей качества жизни юных пациентов в течение первого месяца после операции. Это свидетельствует о возможности решения проблемы лечения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой путем оптимизации алгоритмов диагностики и хирургического лечения.

4.5. АЛГОРИТМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНОЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОМой

Учитывая вышеуказанные результаты исследования и локализацию ЮОФ, нами были разработаны алгоритмы-схемы выбора хирургического доступа и ведения пациентов в послеоперационном периоде (рис. 56 - 57).

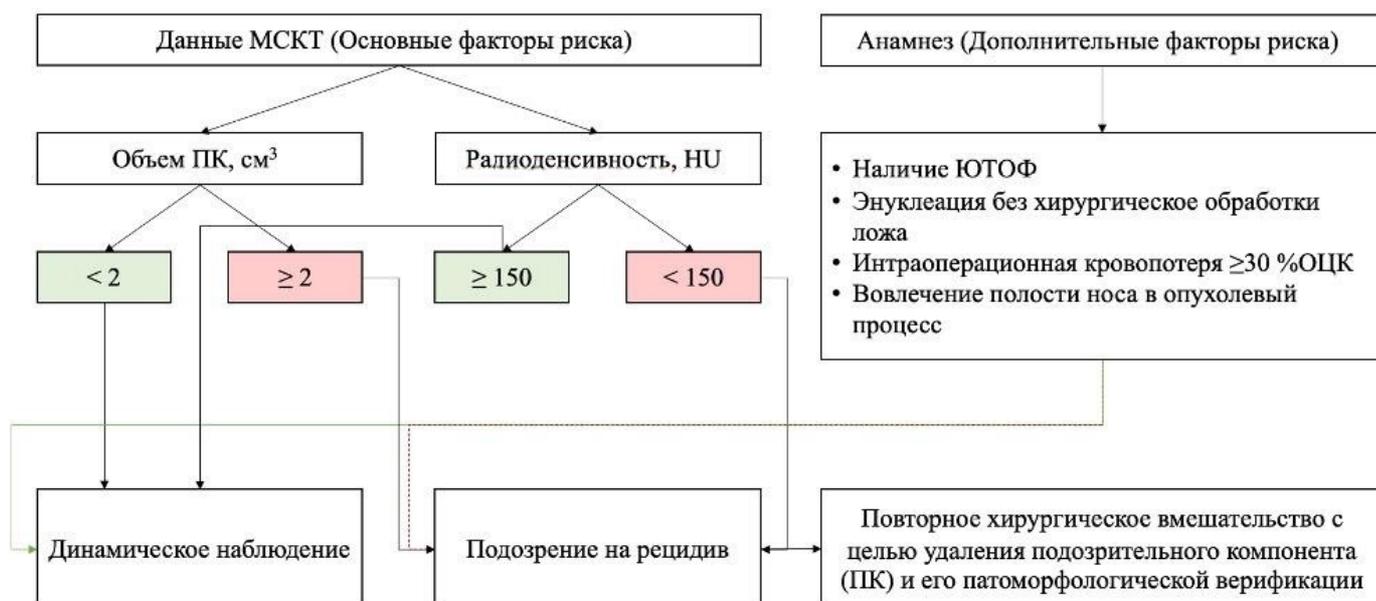


Рисунок 56. Алгоритм-схема ведения пациентов при катamnестическом наблюдении, КТ-диагностики «рецидив / репаративная регенерация костной ткани» с учетом прогностических факторов рецидива

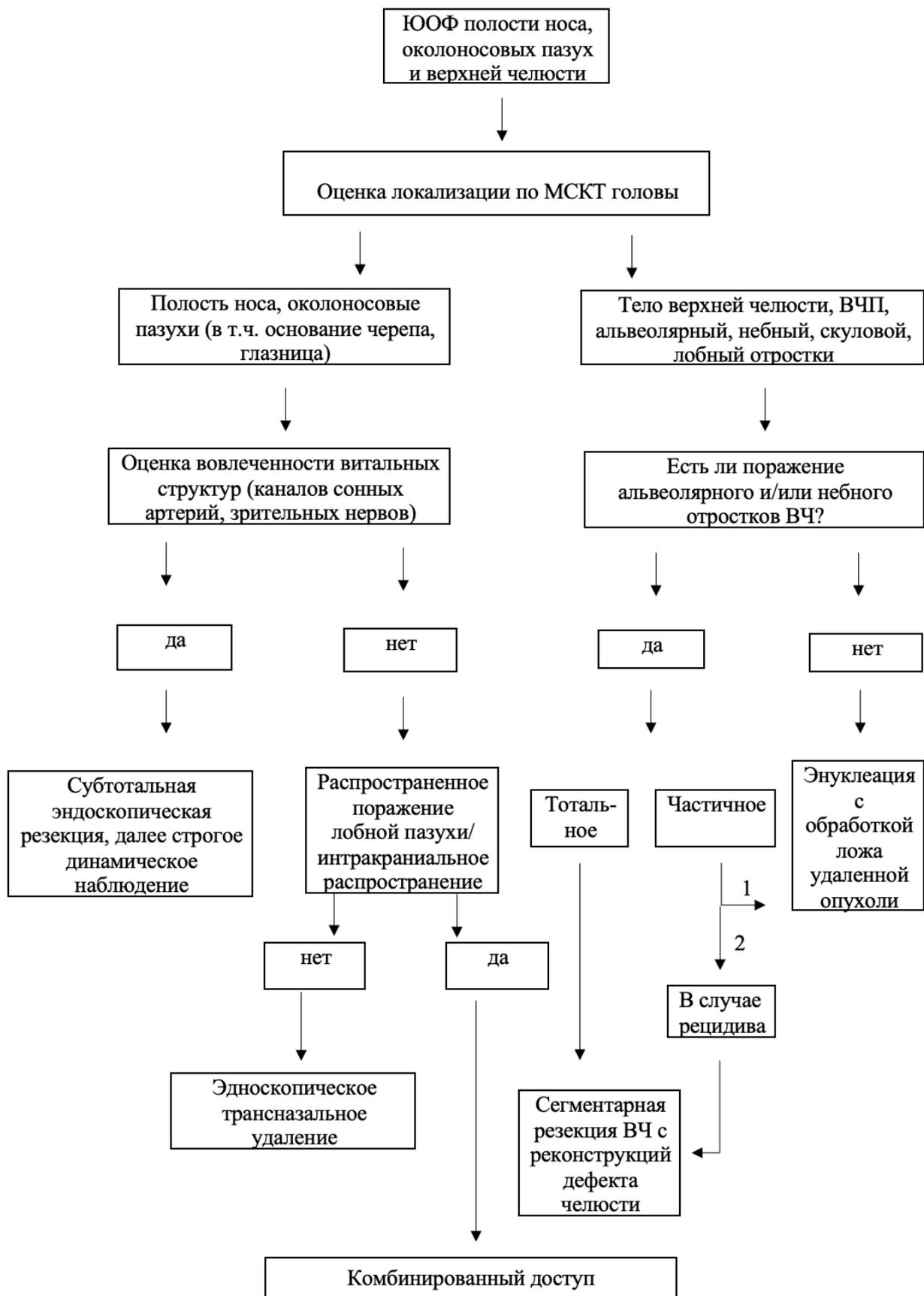


Рисунок 57. Алгоритм-схема тактики выбора хирургического доступа и объема вмешательства

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование представляет клинико-диагностические особенности ювенильной оссифицирующей фибромы, проанализированные на достаточно крупной для такого редкого заболевания серии клинических наблюдений у детей. Следует отметить, что по данным литературы существует расхождение во мнениях разных групп авторов относительно наличия/отсутствия клинико-диагностических различий между двумя морфологическими типами ювенильной оссифицирующей фибромы.

В настоящем исследовании продемонстрированы клинико-рентгенологические статистически и/или клинически значимые различия между двумя морфологическими типами ЮОФ. Статистические различия ($p < 0,05$) включают топографо-анатомические особенности ЮПОФ и ЮТОФ: а) при псаммоматозном типе (ЮПОФ) чаще локализуется в области основания черепа; б) при трабекулярном типе (ЮТОФ) преобладает поражение тела и альвеолярного отростка верхней челюсти. Сравнительный анализ рентгенологических признаков продемонстрировал превалирование признака «Резорбция корней зубов» ($p < 0,05$), а также клинически значимое преобладание переменных «выпадение зубов» и «смещение корней зубов» по данным МСКТ у пациентов с трабекулярным типом, что ассоциировано с преимущественной локализацией этого гистологического варианта в области альвеолярного отростка верхней челюсти. В большинстве случаев ювенильная оссифицирующая фиброма по данным МСКТ характеризовалась неоднородной плотностью, что обусловлено сочетанием костного и фиброзного компонентов в ткани опухоли. Медиана средней нативной плотности ЮОФ на предоперационном этапе по данным МСКТ в единицах Хаунсфилда (HU) составила 94,0 (ЮПОФ – 111,0; ЮТОФ – 81,5). Также отсутствовали достоверные различия объема опухоли на предоперационном этапе: медиана объема составила 21,0 (ЮПОФ – 21,5; ЮТОФ – 20,5) см³. К характерным КТ-признакам, которые наблюдались более, чем у половины пациентов, следует отнести наличие костного гиперденсивного ободка по периферии образования: данный признак выявлен у

73,3 % (n=30), в 66,7% (n=14) при ЮПОФ и в 80,0 (n=14) – при ЮТОФ; а также наличие гиперденсивных включений в структуре опухоли 63,4% (n=26), по 13 для ЮПОФ и ЮТОФ.

Знание вышеуказанных клинико-рентгенологических характеристик имеет большую ценность как для первичной диагностики ЮОФ, так и для патоморфологической верификации новообразования, в особенности при дифференциальной диагностике с заболеваниями из группы доброкачественных фиброзно-костных поражений (ДФКП), к которым относится изучаемая нозологическая форма. Так, несмотря на то, что в половине случаев (n=20; 48,8%) пациенты с ЮОФ перенесли первичную операцию (биопсия или нерадикальная резекция) по месту жительства, только в 21,1% (n=4) морфологических исследований, проведенных по месту жительства, отмечался корректный диагноз. Данный факт обусловлен тем, что ДФКП имеют схожие морфологические признаки и требуют знания и учета клинических, рентгенологических и морфологических характеристик в совокупности при установлении диагноза.

Отсутствие четких эпидемиологических данных в литературе, а также публикации, включающие единичные клинические наблюдения или небольшие серии пациентов подчеркивают чрезвычайную редкость этого заболевания. Отсутствие клинических рекомендаций по диагностике и лечению этой группы больных, требует от врачей оториноларингологов и специалистов, занимающихся хирургией заболеваний органов головы и шеи выработки решений по ведению пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой. Особенно это актуально в педиатрической практике, учитывая крупные инициальные размеры опухоли, которые наряду с высокими рисками развития рецидива заболевания и потенциальных осложнений хирургического лечения, также нередко требуют решения сложных вопросов относительно реконструктивно-пластического восстановления пострезекционных дефектов лицевого черепа, влияющих на функциональный и эстетический результат и в конечном итоге на качество жизни.

В настоящее время сложилась весьма пестрая картина, характеризующая различные подходы к лечению ювенильной оссифицирующей фибромы. И тем не менее, в этом разнообразии можно выделить некоторые измеримые показатели решения проблемы, хотя и остаются дискуссионные аспекты.

Так, не подлежит сомнению тот факт, что, на сегодняшний день эффективность лечения напрямую зависит от проведенного хирургического вмешательства, поскольку нет данных об эффективности химио- и лучевого лечения заболевания. По данным литературы, можно выделить два основных подхода: радикальное хирургическое лечение и максимальное (субтотальное) удаление опухоли без формирования пострезекционного дефекта лицевого скелета и функциональных нарушений с последующим строгим динамическим наблюдением за пациентом.

Таким образом, вопрос тактики лечения ювенильной оссифицирующей фибромы остается открытым так как нет стандартизированных показаний к тому или иному методу и объему хирургического вмешательства. Сложность подходов обусловлена небольшим количеством наблюдений в отдельно взятых клиниках, гетерогенностью заболевания, распространенностью патологического процесса с вовлечением нескольких анатомических областей (синоназальной области, челюстно-лицевой области, интракраниальное распространение, поражение глазницы), а также разным опытом хирургов смежных специальностей и техническим оснащением лечебно-профилактических учреждений.

Учитывая междисциплинарный характер проблемы, важным критерием при выборе хирургической тактики также являются предпочтения и опыт того или иного специалиста. Сложной представляется оценка выбора хирургического доступа: эндоскопическое трансназальное удаление, применение трансорального/трансфациального/транскраниального наружных или комбинированных доступов, т.к. все эти доступы активно применяются в нашей практике. Важно отметить, что эндоскопический доступ многократно снижает риск развития послеоперационных осложнений ($OP=0,129$; $p=0,115$), и, несмотря на отсутствие

статистически значимого влияния, является значимым предиктором прогностической модели снижения риска развития послеоперационных осложнений, обладая выраженным конфаундинг-эффектом. Сравнительный анализ вариантов хирургического лечения по степени радикальности (объему резекции), продемонстрировал разницу в эффективности лечения: отмечалась обратная зависимость по мере возрастания радикальности хирургического вмешательства. Так, наиболее радикальный вариант хирургического лечения (сегментарная резекция челюсти, n=6), продемонстрировал наилучший результат лечения в виду отсутствия рецидивов (0%), однако сопряжен с большим количеством осложнений, более длительным послеоперационным пребыванием в стационаре и необходимостью проведения реконструктивно-восстановительного этапа лечения. В свою очередь наименее радикальный метод (энуклеация опухоли в отсутствие обработки ложа) приводил к большему риску развития рецидива, повышая его в 7,7 раза (95%ДИ 1,1; 53,6) при $p=0,040$.

В связи с вышеуказанным, наиболее оптимальным вариантом для первичного хирургического лечения являлась энуклеация образования с обработкой ложа удаленной опухоли при помощи бора (доля развития рецидива составила 23,1%, 6/26 случаев). В группах различных хирургических доступов (эндоскопический трансназальный / наружный / комбинированный) процент развития рецидива значительно не отличался (χ^2 likelihood-ratio test(2) = 2,720; $p = 0,257$). Таким образом, при проведении первичного хирургического вмешательства предпочтение следует отдавать менее инвазивным хирургическим доступам (трансназальному эндоскопическому доступу, энуклеации опухоли с обработкой ложа удаленного образования) в качестве основных методов хирургического лечения, выполняемых в условиях специализированного лечебного учреждения. Однако, следует отметить, что, выбор хирургического доступа в первую очередь обусловлен анатомическим расположением образования, в связи с чем, в данном исследовании разработан и представлен алгоритм-схема выбора хирургического доступа на основании лока-

лизации опухоли по результатам МСКТ, а также с учетом полученных данных относительно эффективности и безопасности различных вариантов хирургического лечения.

При оценке отдаленных результатов лечения пациентов (катамнеза) после проведенного первичного хирургического вмешательства по удалению ЮОФ, наименее благоприятным прогнозом относительно развития рецидива обладали пациенты, у которых был трабекулярный тип ЮОФ; проводилась энуклеация без обработки ложа опухоли; объем подозрительного компонента по данным МСКТ после операции составлял более 2 мл; радиоденсивность подозрительного компонента по данным МСКТ в послеоперационной области была менее 150 НУ и объем интраоперационной кровопотери более 30%ОЦК. Данные переменные составляют прогностическую модель определения риска развития рецидива ($\chi^2 = 41,099$; $p < 0,001$). Медиана продолжительности катамнестического наблюдения от первой операции в НМИЦ ДГОИ до последнего наблюдения составила 23,6 (12,5; 41,0; 1,0–113,5) мес. Для групп ЮПОФ и ЮТОФ медиана продолжительности катамнестического наблюдения практически совпадала, составив 23,6 (11,8; 40,6; 4,6–113,5) мес. против 24,0 (17,0; 42,5; 1,0–67,0) мес. Доля морфологически подтвержденных случаев рецидива составила 24,3% ($n=10$), доля подозрительных компонентов, морфологически верифицированных как репаративный неоостеогенез в результате second-look оперативного вмешательства – 14,6% ($n=6$). Согласно результатам анализа общей бессобытийной выживаемости, доля пациентов в отсутствие рецидива составила 66,4%. Средняя продолжительность бессобытийной выживаемости составила 80,1 мес. (6,7 лет). При этом пациенты с ЮТОФ обладали клинически и статистически значимо более низкими показателями бессобытийной выживаемости ($\chi^2 = 3,938$; $p = 0,047$).

Важное значение в динамическом наблюдении пациентов с ЮОФ на наш взгляд имеет трудность дифференциальной диагностики признаков репаративного неоостеогенеза/послеоперационных изменений с рецидивом заболевания. Этот

фактор можно объяснить медленным ростом образования, который на ранней стадии формирования рецидива может напоминать по данным МСКТ, изменения характерные для послеоперационных. Нами был выполнен анализ образований, подозрительных на рецидив, было отмечено, что репаративный процесс статистически и клинически обладает в значительной степени меньшим объемом, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 9,000$; $p < 0,001$): медиана объема репаративного остеогенеза, визуализированного по данным МСКТ составила 0,8 (0,5; 1,5; 0,3 – 2,3) мл, в то время как медиана объема опухолевого процесса при развитии рецидива составила 3,4 (2,2; 8,1; 1,6 – 10,0) мл. Что позволило выявить прогностические факторы рецидива при оценке подозрительного на рецидив компонента в послеоперационной полости по данным КТ: объем подозрительного компонента более 2 см³ и его радиоденсивность менее 150 НУ.

По результатам проведенного сравнительного анализа послеоперационной адаптации пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой различного морфологического типа (псаммоматозный и трабекулярный), на основе субъективной оценки пациентами выраженности симптомов назальной обструкции, интенсивности боли и качества жизни до и через один месяц после операции согласно русскоязычным анкетам-опросникам NOSE, ВАШ и SF-36, следует отметить наличие выраженной клинически и статистически значимой положительной динамики состояния изучаемой группы пациентов. Так, отмечалось достоверное снижение степени назальной обструкции ($p=0,001$), интенсивности боли ($p=0,039$) и повышение показателей качества жизни ($p<0,05$). Выявленное на предоперационном этапе клинически выраженное затруднение физической и психологической активности и повседневной деятельности пациентов из изучаемой выборочной совокупности подтверждает высокую социально-экономическую значимость необходимости оптимизации хирургического лечения данной группы больных. При этом, согласно полученным в ходе исследования результатам показателей качества жизни согласно анкете-опроснику SF-36 пациентов с ЮОФ, перенесших хирургическое лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, отмечалось не только достижение

популяционных показателей здоровых детей, но и преодоление границ оптимума значений для большинства показателей качества жизни юных пациентов в течение первого месяца после операции. Это свидетельствует о возможности решения проблемы лечения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой путем оптимизации алгоритмов диагностики и хирургического лечения, разработанными и предложенными в ходе проведенного диссертационного исследования.

ВЫВОДЫ

1. При проведении сравнительного анализа клинических особенностей ЮОФ в зависимости от гистологического типа, выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия: а) при псаммоматозном типе ЮОФ чаще локализуется в области основания черепа; б) при трабекулярном типе (ЮТОФ) превалирует поражение тела и альвеолярного отростка верхней челюсти. Возраст дебюта и клинические проявления заболевания значительно не различались в двух группах пациентов. Сравнительный анализ рентгенологических признаков продемонстрировал превалирование признака «Резорбция корней зубов» ($p < 0,05$), а также клинически значимое преобладание переменных «выпадение зубов» и «смещение корней зубов» по данным МСКТ у пациентов с ЮТОФ, что ассоциировано с преимущественной локализацией в области альвеолярного отростка верхней челюсти.

2. Выявлены ключевые предикторы развития интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК при хирургическом удалении ЮОФ: «пролабирование опухоли в полость рта» ($p=0,022$); «распространение в область орбиты» ($p=0,045$); «длительность хирургического этапа, мин» ($p=0,078$); «объем опухолевого компонента более 20 мл» ($p=0,069$). Наиболее весомыми факторами риска развития послеоперационных осложнений выступали «объем опухолевого компонента более 20 мл» ($p=0,034$), «наружный/комбинированный доступ» ($p=0,115$), «энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция» ($p=0,040$). Разработаны статистически достоверные прогностические модели хорошего ($AUC=0,711$) и очень хорошего ($AUC=0,873$) качества для определения риска развития интра- и послеоперационных осложнений.

3. Наименее благоприятным прогнозом относительно развития рецидива обладают пациенты, у которых отмечено наличие трабекулярного типа ЮОФ; выполнена энуклеация без обработки ложа опухоли; объем интраоперационной кровопотери составил более 30%ОЦК; объем подозрительного компонента по данным КТ в послеоперационной области более 2 мл (см^3) и его плотность менее 150 НУ. Ука-

занные переменные составляют прогностическую модель определения риска развития рецидива ($\chi^2 = 41,099$; $p < 0,001$). Разработанная прогностическая модель обладает отличным качеством ($AUC = 0,934$). На основании субъективной оценки пациентами функции носового дыхания, интенсивности боли и качества жизни до и через один месяц после операции, отмечалось значимое снижение степени назальной обструкции ($p = 0,034$), интенсивности боли ($p = 0,039$) и повышение показателей качества жизни ($p < 0,018$).

4. Репаративный процесс статистически и клинически значимо обладает меньшим объемом, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 9,000$; $p < 0,001$): медиана объема составила 0,8 (0,5; 1,5; 0,3 – 2,3) мл против 3,4 (2,2; 8,1; 1,6 – 10,0) мл соответственно. Также репаративный процесс обладает более высоким средним показателем плотности по Хаунсфилду, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 22,000$; $p < 0,001$): медиана плотности составила 356,0 (221,0; 399,0; 154,0 – 548,0) HU против 91,50 (81,3; 163,8; 59,0 – 339,0) HU. В качестве дополнительных предикторов показано применение разработанной в ходе исследования прогностической модели оценки риска развития рецидива.

5. В ходе комплексной оценки клинико-рентгенологических особенностей, на основании результатов статистического анализа и систематической оценки данных литературы разработаны алгоритмы оптимизации диагностики, хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов детского возраста с ЮОФ синоназальной области и верхней челюсти.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Компьютерная томография является оптимальным методом для диагностики ювенильной оссифицирующей фибромы. Первичным пациентам рекомендуется выполнять исследование с контрастным усилением для проведения дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями, оценки кровоснабжения опухоли и взаимоотношения последней с крупными сосудами. МРТ является дополнительным методом, который необходимо выполнять пациентам с интракраниальным распространением, выраженной компрессией глазницы и ее структур, а также при рецидиве заболевания с целью дифференциальной диагностики мягкотканного компонента опухоли с кистозными/воспалительными изменениями в послеоперационной полости.

2. При вовлечении в патологический процесс витальных структур основания черепа (канал сонной артерии), целесообразно оставление компонента опухолевой ткани вблизи них, в связи с рисками потенциальных осложнений, превышающими потенциальную пользу от проведенного хирургического лечения, учитывая доброкачественный характер опухоли.

3. При субтотальном поражении альвеолярного отростка верхней челюсти, рекомендовано первым этапом хирургического лечения выполнить энуклеацию опухолевого узла с обработкой ложа удаленной опухоли, с сохранением непрерывности альвеолярного гребня. В дальнейшем проводить строгое динамическое наблюдение пациента с проведением осмотров и МСКТ для исключения рецидива новообразования.

4. При инициальном тотальном поражении опухолью альвеолярного и небного отростков верхней челюсти, с распространением патологического процесса в полость рта, показаны более радикальные методы хирургического лечения в объеме сегментарной резекции верхней челюсти с последующей реконструкцией послеоперационного дефекта.

5. Учитывая высокие риски интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК при удалении ювенильной оссифицирующей фибромы, рекомендуется заготавливать компоненты донорской крови на предоперационном этапе и использовать разработанную прогностическую модель, в которой ключевыми предикторами клинически значимой кровопотери являются: «объем опухолевого компонента более 20 мл», «длительность хирургического этапа, мин», «пролабирование опухоли в полость рта» и «распространение в область орбиты».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анютин Р. Г. Юношеская ангиофиброма основания черепа (современные методы диагностики и лечения): дис. ... док. мед. наук. - М., 1987. – 386с.
2. Аржанцев А. П. Доброкачественные опухоли челюстей и их рентгенокиалогические проявления // Российский электронный журнал лучевой диагностики., 2020. – Т. 10, № 1. – С. 27-42.
3. Афанасов М.В., Лопатин А.В., Ясонов С.А., Косырева Т. Ф. Методы устранения пострезекционных дефектов нижней челюсти у детей. // Российский стоматологический журнал.,2017 – Т. 21,№1 – С. 49-56.
4. Богомильский М. Р. Современная оториноларингология детского возраста и ее значение для педиатрии // Педиатрия., 2011 – Т.91, № 3 - С. 143–148.
5. Болотин М.В., Соболевский В.А., Орлова И.В. [и др.] Применение «химерного» аутоканевого комплекса из бассейна подлопаточных сосудов для реконструкции верхней челюсти после резекции по поводу злокачественных опухолей. // Опухоли головы и шеи., 2021 – Т.11, №3 – С.18–29.
6. Болотин, М. В. Микрососудистая реконструкция дефектов нижней челюсти у детей / М. В. Болотин, А. В. Лопатин // Опухоли головы и шеи. – 2013. – № 3. – С. 16-19.
7. Ворожцов И. Н. Результаты эндоскопической эндоназальной хирургии новообразований под контролем КТ - навигационных систем у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.03. – Москва, 2017 – 139 с.
8. Вербо Е.В., Неробеев А.И. Реконструкция лица реваскуляризованными аутотрансплантатами. Москва: Медицина, 2008. - 208 с.
9. Гаращенко Т. И., Денисова О. А. . Эндоскопическая хирургия носоглотки // Российская ринология.,2005 - № 2 – С.179–180.
10. Грачев Н. С., Ворожцов И. Н., Озеров С. С. Хирургическое лечение заболеваний полости носа и околоносовых пазух с использованием КТ - навигации у детей // Рос. оториноларингология., 2014 – Т. 70, №3 – С. 40–43.

11. Грачев Н.С., Терещук С.В., Бабаскина Н.В., Ворожцов И.Н. Опыт использования свободных лоскутов для закрытия дефектов головы и шеи у детей. // Альманах клинической медицины., 2017 – Т.45, №6 – С. 518–524.
12. Грачев, Н. С. Опухоли головы и шеи в практике детского хирурга. Как мы можем помочь детям? // Российский журнал детской гематологии и онкологии., 2015 – Т.2, №3 – С. 21-28.
13. Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Решульский С.С. Онкологическая патология в практике врача-оториноларинголога: учебное пособие. – Москва: ГЭОТАР Медиа - 2021. – 144 с.
14. Дайхес Н.А., С. В. Яблонский, Х. Ш. Давудов, С. М. Куян и др. Юношеская ангиофиброма основания черепа - Москва: Медицина - 2005. - 215 с.
15. Дайхес А. Н. и др. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации. // Российская оториноларингология. 2019 – Т.18, №3 - С. 9–16.
16. Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Ким И.А., [и др.]. Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России: история развития междисциплинарного подхода в оториноларингологии. // Российская ринология., 2018 – Т.26, №4 – С. 4-7.
17. Капитанов Д.Н., Шелеско Е.В., Кравчук А.Д., Зайцев О.С., Черникова Н.А. Ятрогенная назальная ликворея: диагностика, лечение, профилактика. // Российская ринология., 2019 – Т. 27, №2 – С. 93-101.
18. Капитанов, Д. Н., Лопатин А. С. Развитие методов эндоназальной хирургии основания черепа. // Российская ринология., 2004. – № 4. – С. 4-8.
19. Карпищенко С.А., Болознева Е. В., Бибик П. Р., Карпищенко Е. С. Возможности компьютер-ассистированных навигационных систем в оперативном лечении хронических синуситов, новообразований полости носа и околоносовых пазух. // Вестник оториноларингологии., 2019 – Т.84, №4 – С. 6-12.

- 20.Клименко К. Э. Последние достижения эндоназальной эндоскопической хирургии: обзор литературы и метаанализ // Вестн. оториноларингологии., 2012. – Т.77, №5 - С.98 - 104.
- 21.Коробкина Е.С. Комплексная лучевая диагностика новообразований придаточных пазух носа и прилежащих анатомических областей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.19 - Москва, 2000. - 22 с.
- 22.Краснов А.С., Шолохова Н.А. Фиброзная дисплазия костей лицевого скелета у детей. Лучевая и дифференциальная диагностика. Обзор литературы с демонстрацией клинических случаев // Институт стоматологии.,2021. – Т.92,№3 – С. 72-75.
- 23.Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А., Перич Б. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания синоназальной области у детей. // Российская ринология.,2019 – Т. 27, №1 – С. 41-48.
- 24.Кугушев А.Ю. Фиброзно-костные образования черепа и нижней челюсти у детей: клиника, диагностика, подходы к лечению: дис. ... д-р. мед. наук: 3.1.2., 3.1.6. - Москва, 2020. – 275 с.
- 25.Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С. А., Болотин М.В., Рогожин Д.В. Фиброзная дисплазия челюстно-лицевой области: клиничко-рентгенологический анализ 15-летнего опыта. // Опухоли головы и шеи.,2018 Т.8, №3 - С.12-20.
- 26.Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Ясонов С.А., Рогожин Д.В. Дифференциальная диагностика доброкачественных фиброзно-костных поражений черепа у детей. //Российский вестник перинатологии и педиатрии.,2018 – Т.63,№4 - С. 279-280.
- 27.Меркулов О. А., Гаращенко, Т. И. Черемилло В. Ю., Е. П. В. Роль оториноларинголога в трансназальной хирургии основания черепа у детей. Мультидисциплинарный подход // Нейрохирургия и неврология детского возраста.,2014 – Т. 42, № 4 - С. 36–43.

- 28.Нерсесян М. В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению юношеских ангиофибром основания черепа: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.18, 14.01.03. – Москва, 2019 – 257 с.
- 29.Нерсесян М.В., Лубнин А.Ю., Арустамян С.Р., [и др.] Массивное кровотечение как осложнение эндоскопической эндоназальной хирургии. Ложная аневризма внутренней сонной артерии. Обзор литературы и случай из практики. // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.,2018 – Т.24,№3 – С.10-21.
- 30.Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине // СПб.: – 2002. –320 с.
- 31.Плужников М. С., Пашкова С. В., Рыжков В. К. Ангиография и эмболизация ветвей наружной сонной артерии в диагностике и лечении крупных сосудистых новообразований головы и шеи // Журн. ушных, носовых и горловых болезней.,2007 - № 3 - С. 2–13.
- 32.Поляков А.П., Ребрикова И.В. Микрохирургическая реконструкция лицевого скелета при лечении злокачественных заболеваний головы и шеи. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена., 2019 – Т.8, №1 – С. 48-56.
- 33.Полев Г. А., Дайхес Н. А., Авербух В. М., Джафарова М. З. Алгоритм планирования эндоскопического доступа к лобной пазухе. // Вестник оториноларингологии.,2015 – Т.80, №5 – С. 65-66.
- 34.Решетов И.В. Методические аспекты микрохирургической аутотрансплантации тканей у онкологических больных: Автореф. дисс. д-ра мед. наук: Москва,1997.
- 35.Рогинский В.В. Способ костной пластики нижней челюсти у детей при полувинных резекциях. Конструктивные и реконструктивные костнопластические операции в челюстно-лицевой области. М.; 1985: 37-4
- 36.Рогожин Д.В., Бертони Ф., Ванэль Д., [и др.] Доброкачественные фиброзно-костные поражения краниофациальной зоны у детей и подростков: анализ 28

- случаев. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.,2014. – Т.3 - С. 65-73.
- 37.Рогожин Д.В., Булычева И. В. Ювенильная оссифицирующая фиброма у детей. Особенности дифференциальной диагностики. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.,2014 – Т.1 – С. 70-73.
- 38.Румянцев А.Г., Лопатин А.В., Грачев Н.С., Рогожин Д.В., Новичкова Г.А., Кугушев А.Ю. Костные опухоли черепно-челюстно-лицевой области у детей // М., Тверь: ООО Издательство «Триада» - 2022. - 260с.
- 39.Свиридов Е.Г., Кадыкова А. И., Редько Н.А., Дробышев А.Ю., Деев Р.В. Генетическая гетерогенность опухолеподобных поражений костей челюстно-лицевой области. // Гены и Клетки.,2019 – Т.14,№1 – С. 49-54.
- 40.Старосельцева, О. А, Мнацаканова И.В., Нуднов Н.В. Клиническое наблюдение: аневризматическая костная киста у ребенка до и после лечения. // Медицинская визуализация.,2020 – Т. 24, №1 – С.105-112.
- 41.Фролов С.В. Сравнительный анализ результатов трансназального эндоскопического хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа с выполнением и без выполнения предоперационной эмболизации. Москва: дис. ... канд. мед. наук:14.01.03. - Москва, 2021 – 178 с.
- 42.Чиссов В.И., Панченко В.В., Решетов И.В, [и др.]. Использование лазерного стереолитографического моделирования в онкохирургии. // Российский онкологический журнал., 2007. – Т.3 – С.9-13.
- 43.Шелеско Е.В., Капитанов Д.Н., Черникова Н.А., Белов А.И., Нерсисян М.В., Зинкевич Д.Н. Эндоскопическая эндоназальная пластика дефектов основания черепа после резекции опухолей. // Эндоскопическая хирургия., 2020. – Т.26, № 2. – С.19-28.
- 44.Юнусов А. С., Закариев А. С. Особенности ведения больных с юношеской ангиофибромой основания черепа // Российская оториноларингология., 2009. - № 1. - С. 385–389.

45. Яблонский С. В. Доброкачественные опухоли полости носа, околоносовых пазух и носоглотки в детском возрасте: дис...докт. мед. наук: 14.00.35;14.00.04. - М., 1999 – 139 с.
46. Яблонский С. В. Ангиофибромы основания черепа в детском возрасте (клиника, диагностика, лечение): монография / С. В. Яблонский, М. Р. Богомильский, В. Р. Чистякова, О. И. Щербенко - Москва: Российский государственный медицинский университет, 1998. - 154 с.
47. Aboujaoude S., Aoun G. Juvenile Trabecular Ossifying Fibroma of the Maxilla: a Case Report. // Medical archives., 2016. – V.70, No.6. – P. 470-472.
48. Aggarwal S., Garg A., Aggarwal A., [et al.]. Juvenile ossifying fibroma: Psammomatoid variant. // Contemp Clin Dent., 2012. – V.3, No.3. – P. 330-3.
49. Al-Sharhan S. S., Ashoor M. M., Al-Nemer A. M. Psammomatoid Ossifying Fibroma of the Ethmoid Sinus with Secondary Intracranial Aneurysmal Bone Cyst: A Case Report and Literature Review // Saudi J Med Med Sci., 2016. – V. 4, No. 2. – P. 125-128.
50. Almeida Júnior V. R., Dutra J. A., Cerqueira P. S. G., [et al.]. Simultaneous presentation of juvenile ossifying fibroma in the maxilla and mandible: a case report. // Int J Surg Case Rep., 2020. – V.71 – P. 285-289.
51. Aslan F., Yazici H., Altun E. Psammomatoid variant of juvenile ossifying fibroma // Indian J Pathol Microbiol., 2018. – V. 61, No. 3. – P. 443-445.
52. Babaji H. V., Bharathi C. S., Pal P. K., Singh G., [et al.]. Juvenile aggressive ossifying fibroma of the maxilla: a case report // J Int Oral Health., 2014. – V. 6, No 5. – P. 108-10.
53. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. L: IARC Press – 2005 -WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours.
54. Barrena L. C., Bollar Z. A., Úrculo B. E. Cranial juvenile psammomatoid ossifying fibroma: case report // J Neurosurg Pediatr., 2016. – V. 17, No 3. – P. 318-23.

55. Becker M., Stefanelli S., Rougemont A. L., [et al.]. Non-odontogenic tumors of the facial bones in children and adolescents: role of multiparametric imaging. // *Neuroradiology*, 2017 – Vol. 59, No.4. – P.327–342.
56. Benjamins C.E. Das osteoid-fibroma mit atypischer Verkalkung im sinus frontalis. // *Acta Otolaryngol.*, 1938. – V.26 – P. 26-43.
57. Bhat K. V., Naseeruddin K. Sublabial approach to sinonasal juvenile ossifying fibroma // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2002. – V. 64, No. 3. – P. 239-42.
58. Bianchi B., Ferri A., Ferrari S. [et al.]. Microvascular reconstruction of mandibular defect in paediatrics patients. // *J Craniomaxillofac Surg.*, 2011. – V.39, No.4. – P.289–295.
59. Breheret R., Jeufroy C., Cassagnau E., Malard O. Juvenile ossifying fibroma of the maxilla // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, 2011. – V. 128, No. 6. – P. 317-320.
60. Cabibi D., Speciale R., Lorusso F. Recurrent ossifying fibroma of the maxillary sinus in an adult patient // *Pathologica*. 2013. – V. 105, No. 1. – P. 11-4.
61. Carter J., Winters R., Yang C., [et al.]. Juvenile ossifying fibroma of the middle turbinate // *J La State Med Soc.*, 2014. – V. 166, No. 3. – P. 100-102.
62. Chandolia B., Bajpai M. Psammomatoid Juvenile Ossifying Fibroma of Mandible in a 41-Year Male Patient // *J Coll Physicians Surg Pak.*, 2017. – V. 27, No. 1. – P. 49-50.
63. Chang H. J., Donahue J. E., Sciandra K. T., Evangelista P. T. Best cases from the AFIP: juvenile ossifying fibroma of the calvaria // *Radiographics.*, 2009. – V. 29, No. 4. – P. 1195-1199.
64. Chaurasia N. K., Koju S., Dulal S., Upadhyaya C. Juvenile Ossifying Fibroma of Maxilla // *Kathmandu Univ Med J.*, 2018. – V. 16, No. 63. – P. 263-265.
65. Chrcanovic B. R., Gomez R. S. Juvenile ossifying fibroma of the jaws and paranasal sinuses: a systematic review of the cases reported in the literature. // *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 2020 – V.49, No.1. – P.28-37.

66. Ciniglio Appiani M., Verillaud B., Bresson D., [et al.] Ossifying fibromas of the paranasal sinuses: diagnosis and management // *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2015. – V. 35, No. 5. – P. 355-61.
67. Cordeiro PG, Chen CM. A 15-year review of midface reconstruction after total and subtotal maxillectomy: Part I. Algorithm and outcomes. // *Plast Reconstr Surg.*, 2012 – V. 129 – P. 124-136.
68. Dalle Ore C. L., Lau D., Davis J. L., [et al.]. Rare case of a recurrent juvenile ossifying fibroma of the lumbosacral spine. // *J Neurosurg Spine.*, 2018 – V. 28, No. 6. – P. 647-653.
69. Desai R.S., Bansal S., Shirsat P.M., Prasad P., Sattar S. Cemento-ossifying fibroma and juvenile ossifying fibroma: Clarity in terminology. // *Oral Oncology.*, 2021. – V. 113 – P. 52-54
70. Diniz J. A., Siqueira A. D. S., Araújo G. M., [et al.]. Intraoral Approach for Surgical Treatment of Psammomatoid Juvenile Ossifying Fibroma // *J Craniofac Surg.*, 2020. – V. 31, No. 3. – P. 306-309.
71. Donnellan K. A., Carron J. D. Endoscopic resection of an aggressive juvenile ossifying fibroma // *Laryngoscope.*, 2010. – V. 120, No. 4. – P. 223.
72. Du Preez H, Adams A, Richards P, Whitley S. Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome: a pictorial review. // *Insights Imaging.*, 2016. – V. 7, No. 6. - 793-800.
73. El Mofty S.K., Nelson B., Toyosawa S. Ossifying fibroma. // *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed. Lyon. - IARC Press – 2017 - P. 251–252.
74. El-Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2002. - V. 93, No. 3 – P. 296-304.
75. El-Nagger A.K., Chan J.K., Grandis J., [et al.]. World health organisation classification of head and neck tumours - 4th edn. - Lyon: IARC - 2017 – P. 251-252.
76. Eversole R., Su L., El-Mofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex: a review. // *HeadNeckPathol.*, 2008. – Vol. 2 – P. 177 - 202.

- 77.Evrard D., El Bakkouri W., Hurseau M., Ayache D. Juvenile psammomatoid ossifying fibromas of the ethmoid: Natural history in adults // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*,2017. – V. 134, No. 6. – P. 445-446.
- 78.Fakadej A., Boynton J. R. Juvenile ossifying fibroma of the orbit // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.*,1996. – V. 12, No. 3. – P. 174-7.
- 79.Ganesh P., Raut R. P., Boyina K. K., [et al.] Le Fort I Disassembly for the Management of Juvenile Ossifying Fibroma Extending To the Skull Base // *J Craniofac Surg.*,2016. – V. 27, No. 7. – P.595-598.
- 80.Gantala R., Vemula A. Y., Kubbi J. R., Sekhar M. M., Jhawar D. Psammomatoid Juvenile Ossifying Fibroma Involving Upper Jaw: A Rare Case Report // *J Clin Diagn Res.*,2015. – V. 9, No. 7. – P.17-19.
- 81.Gögl H. Das psammo-osteoid fibroma der nase und ihrer Nebenhöhlen. // *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol.*,1949. – V.83 – P.1-10.
- 82.Guruprasad Y., Giraddi G. Juvenile ossifying fibroma of maxilla // *J Maxillofac Oral Surg.*, 2010. – V. 9, No. 1. – P. 96-8.
- 83.Hakeem A. H., Hakeem I. H. Intraoral sublabial approach for anterior skull base juvenile ossifying fibroma // *J Craniofac Surg.*,2011. – V. 22, No. 5. – P. 1976-1977.
- 84.Hakeem A. H., Hakeem I. H. Juvenile ossifying fibroma of paranasal sinuses-do we need to be radical in surgery? // *J Craniofac Surg.*, 2013. – V. 24, No. 3. – P. 257-258.
- 85.Hall G. Fibro-osseous lesions of the head and neck. // *Diagnostic Histopathology*, 2017. – V.18. No.4. – P.149-158.
- 86.Hameed M., Horvai A. E., Jordan R. C. K. Soft Tissue Special Issue: Gnathic Fibro-Osseous Lesions and Osteosarcoma. // *Head Neck Pathol.*,2020. – V.14, No.1. – P.70-82.
- 87.Han J., Hu L., Zhang C., [et al.]. Juvenile ossifying fibroma of the jaw: a retrospective study of 15 cases // *Int J Oral Maxillofac Surg.*,2016. – V. 45, No. 3. – P. 368-376.

- 88.Harris M. S., Vernon D. J., Agostino M. A. An infant with right eye proptosis. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma (JPOF) // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg., 2014. – V. 140, No. 5. – P. 471-472.
- 89.Hidalgo D.A. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. // Plast Reconstr Surg.,1989. – V.84, No.1. – P. 71-79.
- 90.Johnson L.C., Yousefi M., Vinh T.N., [et al.]. Juvenile active ossifying fibroma: its nature, dynamic and origin. // Acta Otolaryngol Suppl.,1991. – V.488. – P.1-40.
- 91.Johnson L.C. Bone Pathology Seminar. // American Academy of Oral Pathology.,1952. – V.9, No.1 - P.91-95.
- 92.Juneja M., Kamboj M. Juvenile ossifying fibroma of maxilla: report of a case // J Clin Pediatr Dent.,2008. – V. 33, No. 1. – P. 55-58.
- 93.Kawaguchi M., Kato H., Miyazaki T., [et al.]. CT and MR imaging characteristics of histological subtypes of head and neck ossifying fibroma. // Dentomaxillofac Radiol.,2018 – V. 47 No.6. – P.36-39.
- 94.Khanna J., Ramaswami R. Juvenile Ossifying Fibroma in the Mandible. // Ann Maxillofac Surg., 2018 – V.1. – P.147-150.
- 95.Khoury N.J., Naffaa L.N., Shabb N.S., Haddad M.C. Juvenile ossifying fibroma: CT and MR findings. // Eur Radiol.,2002. – V.12, No.3. – P.109-113.
- 96.Kwon Y., Shin D., Kim J., Lee M., Choi H. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the maxilla // Arch Craniofac Surg.,2020. – V. 21, No.3. – P. 193-197.
- 97.Linhares P., Pires E., Carvalho B., Vaz R. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the orbit and paranasal sinuses. A case report // Acta Neurochir.,2011. – V. 153, No.10. – P. 1983-8.
- 98.Lohe V. K., Degwekar S. S., Bhowate R. R., Kadu R. P., Motwani M. B., Indurkar A. D., Dangore S. B. Rapidly maturing juvenile ossifying fibroma: a case report // Dentomaxillofac Radiol.,2011. – V. 40, No. 3. – P. 195-8.
- 99.Makek M. Clinical pathology of fibro-osteo-cemental lesions of the cranio-facial skeleton and jaw bones. / Basel (Switzerland) – Karger – 1983 - P.128-227.

100. Margo C. E., Ragsdale B. D., Perman K. I., Zimmerman L. E., Sweet D. E. Psammomatoid (juvenile) ossifying fibroma of the orbit. // *Ophthalmology*, 1985. – V.92, No.1. – P.150-159.
101. Nagar S.R., Mittal N., Rane S. U., [et al.] Ossifying Fibromas of the Head and Neck Region: A Clinicopathological Study of 45 Cases. // *Head and Neck Pathology*, 2021. – V.16, No.1. – P. 248-256.
102. Neville B.W., Allen C.M., Chi A.C. *Oral and Maxillofacial Pathology*. - St. Louis, Missouri - Elsevier – 2016 – 604 p.
103. Osunde O., Iyogun C., Adebola R. Juvenile aggressive ossifying fibroma of the maxilla: a case report and review of the literature // *Ann Med Health Sci Res.*, 2013. – V. 3, No. 2. – P. 288-290.
104. Owosho A. A., Hughes M. A., Prasad J. L., Potluri A., Branstetter B. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma: two distinct radiologic entities. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 2014. – V.118, No.6. – P.732-738.
105. Owosho, A. A., Hughes, M. A., Prasad, J. L., [et al.] Is Computed Tomography an Adequate Imaging Modality for the Evaluation of Juvenile Ossifying Fibroma? A Comparison of 2 Imaging Modalities (Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging). // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015. – V.73, No.7. – P. 1304–1313.
106. Paranthaman A., Shenoy V., Kumar S., [et al.] Trabecular Variant Juvenile Ossifying Fibroma of the Maxilla // *Cureus*, 2017. – V. 9, No. 9. – P.80-84.
107. Phattarataratip, E., Pholjaroen, C., & Tiranon, P. A Clinicopathologic Analysis of 207 Cases of Benign Fibro-Osseous Lesions of the Jaws. // *International Journal of Surgical Pathology*, 2013. – V.22, No.4. – P. 326–333.
108. Prabhu J., Nagaraj V., Mukhtar I. A. Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma (JPOF) of Proximal Radius: A Rare Entity // *Open Orthop J.*, 2017. – V. 11. – P. 583-588.

109. Robinson R.A. Tumors and cysts of the jaws. AFIP atlas of tumor pathology. American Registry of Pathology - 16th ed. Edition - 2012 – P.151-155.
110. Semus R. L., Zielinski E., Foster W. C. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the calcaneus. // BMJ Case Rep.,2020 – Vol.13, No.8 – P.234-235
111. Shields J. A., Peyster R. G., Handler S. D., Augsburger J. J., Kapustiak J. Massive juvenile ossifying fibroma of maxillary sinus with orbital involvement // Br J Ophthalmol. 1985. – V. 69, No. 5. – P. 392-5.
112. Slootweg P. J. Juvenile trabecular ossifying fibroma: an update // Virchows Arch.,2012. – V. 461, No.6. – P. 699-703.
113. Sofokleous V., Chrysouli K., Kyrodimos E., Giotakis E. Massive juvenile ossifying fibroma arising from the middle turbinate // BMJ Case Rep.,2020. – V. 13, No.4. – P. 21-22
114. Stewart M.G., Witsell D.L., Smith T.L.,[et al.]. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. // Otolaryngology — Head and Neck Surgery.,2004 – V.130 – P.157-163.
115. Strickler S., Hitchcock K. E., Dziegielewski P. T., Mendenhall W. M. Radiotherapy for juvenile ossifying fibroma of the maxillary sinus: Case report and literature review. // Head Neck.,2017 – V.39, No.8. - 81-84.
116. Taylor G.I., Miller G.D., Ham F.J. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. // Plast Reconstr Surg.,1975 – V.55, No.5 – P.533–544.
117. Taylor G.I., Corlett R.J., Ashton M.W. The Evolution of free vascularized bone transfer: a 40-year experience. // Plast Reconstr Surg.,2016 – V.137, No.4 - P.1292-1305.
118. Vaidya A. M., Chow J. M., Goldberg K., [et al.]. Juvenile aggressive ossifying fibroma presenting as an ethmoid sinus mucocele // Otolaryngol Head Neck Surg.,1998. – V. 119, No. 6. – P. 665-668.

119. Wang K., Ma X. J., Hao S. Y., [et al.]. Skull Base Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma: Clinical Characteristics, Treatment, and Prognosis // *World Neurosurg.*,2019. – V. 125 – P.843-848.
120. Wang M., Zhou B., Cui S. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma in paranasal sinus and skull base // *Acta Otolaryngol.*, 2017. – V. 137, No.7. – P. 743-749.
121. Ware, J.E., C.D. Sherbour. The MOS 36-item short form health survey: Conceptual framework and item selection // *Medical Care.*,1992. – Vol.30. – P. 473-483.
122. Wehrli L. A., Zweifel N., Weil R. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the forehead, radical resection, and defect coverage with a hydroxyl-apatite composite-a case report // *Eur J Pediatr Surg.*, 2012. – V. 22, No. 6. – P. 479-84.
123. Wenig B. M., Vinh T. N., Smirniotopoulos J. G., [et al.]. Aggressive psammomatoid ossifying fibromas of the sinonasal region: a clinicopathologic study of a distinct group of fibro-osseous lesions . // *Cancer.*,1995 – V.76 , No.7. – P.1155-1165.
124. Wong W. W., Motakef S., Martin M. C. Polyostotic Juvenile Ossifying Fibroma: An Exceptionally Rare Case. // *Cleft Palate Craniofac J.*, 2016. – V. 53, No.3. – P.368-72.
125. Yang X. D., Xu G., Song L. H., [et al.] Comparison of radiological and clinicopathological features of craniofacial fibro-osseous lesions. // *Chinese journal of pathology.*, 2020. – V. 49, No.2. – P.122-128.