

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

на правах рукописи

Зябкин Илья Владимирович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ**

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

3.1.3. – Оториноларингология

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Юнусов Аднан Султанович

доктор медицинских наук, доцент

Грачев Николай Сергеевич

МОСКВА – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ОГЛАВЛЕНИЕ | 2 |
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 7 |
| ВВЕДЕНИЕ | 8 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 17 |
| 1.1 Оценка эффективности хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей..... | 17 |
| 1.2 Особенности клинической презентации новообразований параменингеальной локализации | 28 |
| 1.3 Длительность хирургического этапа операции и анестезиологического пособия | 30 |
| 1.3 Объем интраоперационной кровопотери..... | 32 |
| 1.4 Потребность в гемотрансфузии | 35 |
| 1.5 Потребность в наблюдении в условиях ОРИТ..... | 36 |
| 1.6 Продолжительность пребывания пациента в стационаре..... | 37 |
| 1.7 Анализ осложнений и исходов хирургического лечения по данным литературы | 38 |
| 1.8 Объем остаточного компонента и рецидивирование | 43 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 46 |
| 2.1 Дизайн исследования | 46 |
| 2.2 Критерии формирования выборочных совокупностей и распределения пациентов по группам..... | 47 |
| 2.3 Методология первичного и предоперационного обследования пациентов в зависимости от нозологии новообразования..... | 49 |
| 2.4 Методология определения тактики и выполнения хирургического и консервативного лечения в зависимости от нозологии новообразования..... | 56 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5 Критерии оценки ответа на проводимую терапию | 67 |
| 2.6 Особенности послеоперационной реабилитации пациентов | 70 |
| 2.7 Статистические методы анализа данных | 72 |
| 2.8 Фармакоэкономический анализ | 74 |
| ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГРУППА СОСУДИСТЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ..... | 78 |
| 3.1 Объекты исследования | 78 |
| 3.2 Сравнительная характеристика предоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа..... | 80 |
| 3.3 Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа..... | 83 |
| 3.4 Сравнительная характеристика послеоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа..... | 86 |
| 3.5 Результаты оценки эффективности дифференциальной (первичной) диагностики ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа у детей | 88 |
| 3.6 Результаты сравнительного межгруппового анализа периоперационной безопасности хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени эмболизации..... | 91 |
| 3.7 Результаты сравнительного межгруппового анализа продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов с ювенильной ангиофибромой .. | 97 |
| 3.8 Результаты сравнительного межгруппового анализа эффективности послеоперационной адаптации пациентов с ювенильной ангиофибромой | 98 |
| 3.9 Результаты сравнительной оценки радикальности хирургического лечения пациентов с ювенильной ангиофибромой | 101 |

| | |
|--|------------|
| 3.10 Результаты изучения кривой обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибromы | 104 |
| 3.11 Результаты анализа общей и бессобытийной выживаемости пациентов с ювенильной ангиофибромой. Прогностические факторы неадикального хирургического лечения, ухудшающие прогноз бессобытийной выживаемости | 120 |
| 3.12 Результаты сравнительного анализа фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения ювенильной ангиофибromы | 127 |
| 3.13 Протокол оптимизации хирургического лечения ювенильной ангиофибromы | 132 |
| ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГРУППА КОСТНО-ФИБРОЗНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ..... | 133 |
| 4.1 Объекты исследования | 133 |
| 4.2 Сравнительная характеристика предоперационных данных пациентов с костно-фиброзными неоплазиями | 135 |
| 4.3 Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов с костно-фиброзными неоплазиями параменингеальной локализации | 139 |
| 4.4 Сравнительная характеристика послеоперационных данных пациентов с рабдомиосаркомой | 143 |
| 4.5 Результаты оценки эффективности дифференциальной (первичной) диагностики костно-фиброзных неоплазий | 146 |
| 4.6 Результаты сравнительного межгруппового анализа периоперационной безопасности хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий | 151 |
| 4.7 Результаты сравнительного межгруппового анализа продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов с костно-фиброзными неоплазиями | 156 |

| | | |
|---|--|------------|
| 4.8 | Результаты сравнительного межгруппового анализа эффективности послеоперационной адаптации пациентов с костно-фиброзными неоплазиями . | 158 |
| 4.9 | Результаты сравнительного межгруппового анализа радикальности хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий | 159 |
| 4.10. | Результаты сравнительного межгруппового анализа бессобытийной выживаемости пациентов с костно-фиброзными неоплазиями | 161 |
| 4.11 | Результаты сравнительного анализа фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий | 163 |
| 4.12 | Протокол оптимизации хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий | 164 |
| ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГРУППА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ..... | | 166 |
| 5.1 | Объекты исследования | 166 |
| 5.2 | Сравнительная характеристика предоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа..... | 167 |
| 5.3 | Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов с рабдомиосаркомой | 170 |
| 5.4 | Сравнительная характеристика послеоперационных данных пациентов с рабдомиосаркомой | 172 |
| 5.5 | Результаты оценки эффективности дифференциальной (первичной) диагностики рабдомиосаркомы параменингеальной локализации | 173 |
| 5.6 | Результаты сравнительного межгруппового анализа периоперационной безопасности хирургического лечения рабдомиосаркомы..... | 177 |
| 5.7 | Результаты сравнительного межгруппового анализа продолжительности послеоперационной госпитализации и эффективности послеоперационной адаптации пациентов с рабдомиосаркомой..... | 181 |

| | |
|--|-----|
| 5.8 Результаты сравнительного межгруппового анализа радикальности хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в зависимости от хирургического доступа | 183 |
| 5.9 Результаты изучения кривой обучаемости хирургического лечения..... | 187 |
| 5.10 Результаты сравнительного анализа общей и бессобытийной выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой в зависимости от хирургического доступа..... | 189 |
| 5.11 Результаты сравнительного анализа фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации ... | 191 |
| 5.12 Протокол оптимизации хирургического лечения пациентов детского и подросткового возраста с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации | 193 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 195 |
| ВЫВОДЫ | 199 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 202 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 204 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 206 |

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЮАНОЧ – ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа

ФД – фиброзная дисплазия

ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма

РМС – рабдомиосаркома

ВЧА – верхнечелюстная артерия

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

КУ – контрастное усиление

95% ДИ – 95% - доверительный интервал

ПХТ – полихимиотерапия

ЛТ – лучевая терапия

ПГП – порог готовности платить

СМА – cost-minimization analysis (анализ минимизации затрат)

CUR – cost-utility ratio (коэффициент «затраты-полезность»)

QALY – qualityadjusted life-year (годы жизни с поправкой на качество)

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

SF-36 – health status survey

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Новообразования носоглотки, полости носа и околоносовых пазух, крылонебной и подвисочной ямок, а также среднего уха и основания черепа объединяются в одну группу новообразований параменингеальной локализации [14, 17, 74]. Новообразования параменингеальной локализации у детей представлены различными нозологическими формами: развиваясь из различных источников, могут иметь как доброкачественную, так и злокачественную природу [14]. Новообразования параменингеальной преимущественно характеризуются агрессивным ростом вне зависимости от патоморфологической природы новообразования, представленным разрушением и/или повреждением анатомически важных структур и/или деформацией лицевого скелета [31, 40, 67, 73]. Стремительное развитие общей диспозиции личности пациента на фоне клинической презентации новообразований параменингеальной локализации диктует необходимость оптимизации эффективности ранней диагностики и адекватных методов хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации [9, 10, 25, 74] и обуславливает высокую социально-экономическую значимость [2, 5, 12, 21].

Новообразования параменингеальной локализации вовлекают в опухолевый процесс несколько прилежащих анатомических зон, что определяет данную топографо-анатомическую область зоной компетентности мультидисциплинарного сообщества специалистов [1, 6] объединенных в рамках направления «хирургия головы и шеи» [11]. Так, решение проблемы оптимизации хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации объединяет оториноларингологов, детских онкологов, челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов, специалистов лучевой диагностики, офтальмологов, пластических хирургов, сосудистых хирургов, врачей-реабилитологов, психологов и анестезиологов-реаниматологов [51, 115].

В качестве основных задач, поставленных перед специалистами по лечению опухолей головы и шеи при лечении новообразований параменингеальной локализации, выступают:

1) обеспечить раннюю корректную диагностику нозологии новообразования параменингеальной локализации, позволяющую определить дальнейшую тактику лечения и маршрутизацию пациента с учетом стратификации пациента по группам риска [3, 20, 35, 111];

2) обеспечить оптимальный выбор хирургической тактики в рамках комплексного лечения и реабилитации пациентов, с учетом не только потенциально положительного влияния радикальной резекции на прогноз заболевания, но и с учетом вероятности развития ранних и отдаленных осложнений у конкретного пациента [18, 24, 29, 34, 67] в том числе на фоне выраженной иммуносупрессии [23];

3) повысить периоперационную безопасность пациента [28, 120];

4) достичь оптимальных функциональных и эстетических результатов в ходе реконструктивно-пластического замещения пострезекционного дефекта и ранней послеоперационной реабилитации [5, 13, 16];

5) обеспечить психоэмоциональную и социальную реабилитацию пациента и его семьи, соблюдение тайминга согласно принятым протоколам лечения [8]

6) обеспечить эффективное осуществление финансово-хозяйственной деятельности лечебного учреждения и минимизировать риски [22].

Несмотря на развитие технического оснащения, повышение опыта специализированных клиник, общая и бессобытийная выживаемость пациентов с отдельными нозологическими формами (такими как рабдомиосаркома параменингеальной локализации группы высокого риска) не имела значимых изменений за последние 30 лет [155], однако общая 5-летняя бессобытийная выживаемость оказывается значимо выше для пациентов, у которых возможное выполнение хирургического лечения [74].

Несмотря на то, что проведенный литературный поиск выявил тенденцию к расширению освещения темы хирургического лечения новообразований

параменингеальной локализации у детей, остается множество пробелов оценки эффективности диагностики, определения тактики хирургического лечения и реабилитации пациентов [19].

Это в совокупности с техническими сложностями и ограничениями ранней диагностики, маршрутизации, хирургического лечения и реабилитации пациентов с новообразованиями данной локализации обуславливает высокую актуальность и социально-экономическую значимость диссертационного исследования.

Цель исследования: оценка эффективности и оптимизация качества хирургического лечения и маршрутизации пациентов детского и подросткового возраста с новообразованиями параменингеальной локализации.

Задачи исследования

В соответствии с поставленной целью были определены следующие основные задачи:

1. Оценить эффективность первичной диагностики новообразований параменингеальной локализации у детей с учетом длительности наблюдения и частоты расхождения диагнозов.

2. Оценить периоперационную безопасность различных методов хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей, определить факторы риска.

3. Выполнить сравнительный анализ продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов в зависимости от вида хирургического вмешательства.

4. Оценить эффективность послеоперационной адаптации пациентов с новообразованиями параменингеальной локализации различной природы на послеоперационном этапе в зависимости от метода хирургического лечения.

5. Оценить радикальность различных хирургических методов лечения новообразований параменингеальной локализации, в том числе с учетом имеющихся факторов риска.

6. Оценить 5-летнюю общую и бессобытийную выживаемости пациентов с

новообразованиями параменингеальной локализации, определить предикторы ухудшения прогноза.

7. Провести сравнительный анализ фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей в зависимости от методов хирургического лечения.

8. Выработать протоколы оптимизации хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей, включая маршрутизацию лечения данной группы пациентов.

Этическая экспертиза

Проведение клинического исследования «Оценка эффективности хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации было одобрено на заседании Независимого Этического Комитета №10э/5-21 от «26» октября 2021 г.

Научная новизна

Впервые была выполнена комплексная оценка эффективности диагностики и хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей на крупной, репрезентативной выборке пациентов.

Впервые был осуществлен пересмотр ранее выявленных факторов и определение новых факторов риска клинически значимого повышения интраоперационной кровопотери у пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа.

Впервые была проведена оценка эффективности послеоперационной адаптации пациентов с новообразованиями параменингеальной локализации и соблюдения тайминга терапии в зависимости от выбора хирургического доступа на репрезентативных выборочных совокупностях.

Впервые были определены факторы риска снижения продолжительности общей и бессобытийной выживаемости пациентов с новообразованиями параменингеальной локализации в зависимости от метода хирургического лечения.

Впервые в мировой практике был осуществлен сравнительный анализ фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей в зависимости от метода хирургического лечения.

Впервые на основании комплексной оценки эффективности и фармакоэкономической приемлемости была осуществлена оптимизация диагностики, маршрутизации и хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключена в научно-практической ценности полученных результатов диссертационного исследования, которые могут послужить основой для проведения дальнейшего изучения новообразований параменингеальной локализации у детей, обучения молодых специалистов и повышения квалификации специалистов амбулаторного и стационарного звена.

Практическая значимость диссертационного исследования основана на сформулированных в ходе исследования, протоколах оптимизации диагностики, маршрутизации и хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей. Подробно описаны практически значимые опорные точки дифференциальной диагностики и тактики выбора методов хирургического лечения в зависимости от прогностически значимых признаков, пересмотрены показания к проведению окклюзионной эмболизации сосудов, питающих ювенильную ангиофибром, проведению консервативной терапии различных форм фиброзной дисплазии и выбору вида хирургического доступа при лечении новообразований параменингеальной локализации у детей, которые позволяют врачу объективно оценить возможности и целесообразность того или иного метода хирургического лечения, провести дифференциальную диагностику

новообразований и обеспечить адекватную маршрутизацию пациента.

В качестве социально-экономического достижения следует считать результаты оценки фармакоэкономической приемлемости, позволяющей руководителям медицинских учреждений оптимизировать лечебный процесс, не снижая качества оказаний медицинской помощи, а также предложенные методы сокращения сроков послеоперационной адаптации, снижения интра- и послеоперационных рисков развития осложнений и частоты продолженного роста/рецидива, требующих повторного хирургического лечения.

Это в совокупности определяет высокую степень теоретической и прикладной практической значимости диссертационного исследования.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались в рамках XIV конгресса Российского общества ринологов (21-23 октября 2021 г.), X Международный междисциплинарный конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (24-26 мая 2021 г.), конгресса «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике» (27-29 мая 2021 года). Выступал с итоговым отчетом на ученом совете в Национальном медицинском исследовательском центре оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства 4 октября 2021 года (протокол № 04/20214 от 4 октября 2021 года).

Диссертация была апробирована в рамках экспертного хирургического совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (протокол № 12 от 24.12.2021 г.).

Внедрение в практику

Результаты проведенной работы внедрены в практическую клиническую работу отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; хирургического отделения патологии головы и шеи ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» и Центра хирургии головы и шеи РДКБ ФГ АОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры хирургии с курсом онкологии, детской

и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует специальностям 3.1.3. – Оториноларингология и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (14.01.03, 14.01.12 – старые коды): в рамках диссертационной работы оптимизированы методы лечения онкологических заболеваний ЛОР-органов (ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа, костно-фиброзных неоплазий и рабдомиосаркомы параменингеальной локализации) на основе экспериментальной и клинической разработки и усовершенствования методов диагностики и лечения новообразований параменингеальной локализации и их внедрения в клиническую практику.

Личный вклад автора

Все данные, представленные в диссертационном исследовании, получены непосредственно автором при планировании дизайна исследования, сборе и первичной обработке, анализе данных и их систематизации и обобщении в виде результатов, выводов, практических рекомендаций и научных положений, выносимых на защиту, а также оформлении рукописи.

Степень достоверности и обработки результатов диссертационной работы

Высокая степень достоверности обусловлена репрезентативным объемом выборочной совокупности пациентов, выбором адекватных статистических методов исследования и анализа данных, соблюдением условий применения данных методов и корректном представлении полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в виде собственных результатов исследования, обладающих внутренним единством.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 10 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ по

специальностям 3.1.3. – Оториноларингология и 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Иллюстративный материал представлен 50 таблицами и 35 рисунками. Список литературы включает 160 источников литературы (40 отечественных и 151 зарубежных).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность первичной диагностики новообразований параменингеальной локализации остается низкой ввиду неспецифической клинической картины и редкости данной группы неоплазий. Несмотря на схожую клиническую картину, эффективность диагностики нозологий значимо различается и требует оптимизации протокола первичной диагностики новообразований параменингеальной локализации.

2. Пересмотренные ключевые факторы повышения интраоперационной кровопотери выше порога клинически значимой кровопотери (>15% ОЦК) при трансназальном эндоскопическом удалении ювенильной ангиофибromы, а также выявленное отсутствие влияния вида хирургического доступа на интра- и послеоперационную операционную безопасность и радикальность лечения костно-фиброзных новообразований и рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, позволяют оптимизировать протоколы определения тактики лечения данной группы пациентов.

3. Выбор хирургического доступа клинически и статистически значимо сокращает продолжительность послеоперационной госпитализации при хирургическом лечении костно-фиброзных новообразований и рабдомиосаркомы параменингеальной локализации.

4. В условиях специализированного лечебного учреждения возможно достижение «хирургии быстрого пути» при лечении новообразований

параменингеальной локализации за счет высокой эффективности послеоперационной адаптации пациентов при эндоскопическом хирургическом лечении ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа, фиброзной дисплазии и ювенильной оссифицирующей фибromы параменингеальной локализации, вплоть до показателей, представленных у здоровых детей той же возрастной группы.

5. Существует кривая обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибromы, что определяет маршрутизацию пациентов и диктует необходимости хирургического лечения данной группы пациентов строго в условиях специализированного центра.

6. Продолжительность бессобытийной выживаемости для пациентов с ювенильной ангиофибромой зависит от топографо-анатомических особенностей новообразования и опыта хирурга-оператора, для костно-фиброзных неоплазий выбор хирургического доступа не оказывает влияния на длительность наблюдения.

7. Фармакоэкономическая оценка экономической приемлемости выявила преимущества эндоскопического и комбинированного доступов при хирургическом удалении костно-фиброзных неопластических процессов и рабдомиосаркомы параменингеальной локализации у детей.

8. Целесообразно внедрение разработанных в ходе диссертационного исследования оптимизированных протоколов диагностики и хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей, призванных повысить экономическую приемлемость, радикальность и периоперационную безопасность лечения данной группы пациентов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Оценка эффективности хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей

Новообразования полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, именуемые новообразованиями параменингеальной локализации у детей вариабельны, встречаются в 3-5% в педиатрической популяции [4, 80, 126, 128, 139], могут иметь как доброкачественную, так и злокачественную природу, а также иметь диспластический характер.

Параменингеальные новообразования у детей являются зоной компетентности мультидисциплинарного сообщества. Решение проблемы хирургического лечения и диагностики данной группы новообразований объединяет онкологов, оториноларингологов, офтальмологов, нейрохирургов, пластических хирургов, челюстно-лицевых хирургов, сосудистых хирургов, врачей-реабилитологов, психологов и детских анестезиологов-реаниматологов [100, 122]. Хирургическое лечение новообразований параменингеальной локализации сопряжено с рядом технических трудностей, связанных с топографо-анатомическими особенностями данной нозологии. Так, новообразования данной локализации часто вовлекают критически важные анатомические структуры: это и нейроваскулярные единицы (внутренняя и наружная сонная артерия, зрительный нерв, ветви тройничного нерва, лицевой нерв и т.д.), и другие структуры, повреждение которых может привести к инвалидизации пациента или летальному исходу: глазное яблоко, головной мозг, оболочки головного мозга, кавернозный синус и т.д. [104, 107, 128, 135, 156]

Также особенностью области головы и шеи является плотность расположенных анатомических структур. Границы между различными зонами достаточно условны. Новообразование, чья ростковая зона изначально располагалась в пределах одного органа, может быстро и обширно распространяться и вовлекать сразу несколько анатомических областей, вызывая

нетипичную симптоматику для патологии синоназальной области [80, 126, 134]. Этим обусловлена необходимость одновременного привлечения нескольких специалистов разных профилей – мультидисциплинарного подхода [55, 100].

Хирургическое лечение новообразований параменингеальной локализации у взрослых стало выполняться достаточно давно, однако во многих случаях, однако возможность осуществления хирургического вмешательства на данной области была выражено ограничена локализацией новообразований: Н.Ф. Богоявленский описал первую транскраниальную операцию по удалению аденомы гипофиза в России [56]. Несколько позже, в 1912-1913 годах. С.Frazier предложил собственный вариант субфронтального доступа в качестве альтернативного варианта первые упоминания о краниофациальном хирургическом доступе к синоназальной области встречаются еще в 1935 году. В 1954 г., Smith, Williams и Klorr смогли достичь радикальной резекции синоназальной карциномы, распространяющейся интраорбитально, пролабирующей в средний носовой ход, используя краниофациальный хирургический доступ [139]. Ketcham A. S. et al., используя краниофациальный доступ прооперировал 19 пациентов в 1963 г, двое из которых – дети 5 и 6 лет с эмбриональной рабдомиосаркомой орбиты, и ребенок 14 лет с хондросаркомой. Из 19-и пациентов 10 пациентов погибли вследствие рецидива, метастазирования, послеоперационных осложнений; минимальный срок наблюдения составил 14 дней, максимальный – 62 месяца после операции [95];

Первые упоминания о субфронтальном транскраниальном подходе в виде носо-лобно-орбитальной остеотомии появляются в 1910 г.: Lewis разработал этот доступ для хирургического лечения новообразований, локализованных в области переднего основания черепа. Этот доступ позволял получить прямой хирургический коридор к решетчатому лабиринту и переднему основанию черепа, но не обеспечивал достаточного обзора верхнечелюстных пазух. В своей практике его также использовали и описывали McArthur в 1912, Frazier в 1913 [64, 78].

Также использовался латеральный доступ (по Себилу или по Муру) – вертикальный разрез, идущий от верхнего края надбровной дуги, заканчивающийся у входа в преддверие носа, с обнажением слезного мешка,

рассечением носовых костей по средней линии и широкой отсепаровкой мягких тканей; или техника Weber – Ferguson: верхняя губа рассекалась посередине, проводился разрез вдоль латеральной стенки носа и над подглазничным краем; щечный лоскут отводился в сторону, проводилось широкое иссечение мягких тканей и остеотомия для обеспечения доступа к передней черепной ямке. В случае вовлечения содержимого орбиты в патологический процесс, скуловая дуга резецировалась латеральнее, чтобы облегчить экзентерацию орбиты [68, 94, 112].

Подобные методы были широко распространены несмотря на высокий риск повреждения витальных структур, травматичность и эстетически значимые пострезекционные дефекты, – они обеспечивали доступ ко всем структурам средней трети лица; эти доступы были предпочтительнее сублабиальных подходов (Caldwell-Luc, Rouge – Denker), которые позволяли минимизировать травмы наружных структур лица, но обеспечивали менее полноценный доступ к этмоидальной области [47, 78, 98, 123].

Транспалатальный доступ использовался для опухолей, ограниченных носоглоткой. Латеральная ринотомия с резекцией медиальной антральной стенки проводилась при новообразованиях, поражающих крыловидную ямку, преимущественно при инвертированной папилломе. Этот доступ детально рассмотрен и описан Schramm et al: в 1978 году [136]. Трансназальный/трансантральный подход был использован для опухолей, распространяющихся в подвисочную ямку.

Для удаления новообразований, вовлекающих орбиту и параорбитальные структуры, применялось множество наружных доступов: лобно-височная краниотомия, заднелатеральная орбитотомия, трансантральный и трансорбитальный доступы [136].

Конец XX века ознаменовался все большим внедрением эндохирургических техник в практику хирургического лечения патологий полости носа и околоносовых пазух. Первые хирургические вмешательства постепенно эволюционировали от терапии хронического полипозного и гнойного синусита до удаления объемных образований основания черепа [70, 93, 136]. Благодаря

Messerklinger (1985), Wigand (1978) и другим пионерам этой области, эндоскопический доступ для хирургических вмешательств в синоназальной области стал широко применяться [89, 149]. Активно стал использовать и развивать техники Мессерклингера, в первую очередь, его ученик - Heinz Stammberger. Stammberger популяризовал техники Мессерклингера в Европе, а затем и в Америке – совместно с Kennedy в 1985-1986 годах. Другие детские хирургии-оториноларингологи, включая Lusk, Lazar, and Gross начали практиковать эндоскопические малоинвазивные хирургические техники у детей в 1986. [84]

Уже в 1989 году Gross et al. опубликовал одну из первых работ, посвященных эндоскопической хирургии околоносовых пазух у детей: 57 прооперированных пациентов благополучно перенесли вмешательства, значимых осложнений не отмечалось на протяжении всего периода наблюдения. Нужно отметить, что в данной работе рассматривались пациенты только с хроническим и полипозным риносинуситом [84]. Kennedy et al. впервые описал эндоскопическую технику хирургического лечения мукоцеле синоназальной области также в 1989 году [93].

Первый отчет об эндоскопической хирургии ювенильной ангиофибромы был опубликован Kamel в 1996 году. Образование распространялось в носовую полость и крыло-небную ямку, и было удалено эндоскопическим трансназальным доступом. Период катамнестического наблюдения составил два года в отсутствие рецидива опухоли. Ранее, в период с 1989 по 1994 годы Kamel, R. H. уже проводил операции в области околоносовых пазух, используя исключительно эндоскопический доступ, но в качестве патологий выступали хронический синусит и полипозный синусит [91].

В обзоре Cunningham, MJ et al., опубликованном в 1987 г., описан опыт лечения 241 пациента со злокачественными новообразованиями головы и шеи в течение 20 лет – с 1965 по 1985 г., однако хирургический аспект в этом обзоре упоминается лишь однократно [70].

Так, ранние отчеты Herman P et al, Kamel RH et al., Carrau RL et al, Tseng HZ et al. и пр. о хирургическом лечении ювенильной ангиофибромы ограничивались описанием удаления небольших местнораспространенных новообразований I-III

стадии по Fisch-Andrews, при этом частота развития продолженного роста была сопоставима с открытыми хирургическими доступа и даже ниже, составив 0-15% [38, 39, 45, 87, 91, 133].

Cloutier et al. продемонстрировал ретроспективный обзор 72 случаев хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа [68]. Сформированы две группы пациентов: в группу 1 вошли пациенты, прооперированные в период с апреля 2000 года по июнь 2005 года. Все пациенты были прооперированы с использованием наружных доступов [68]. Вторая группа представлена пациентами, прооперированными в течение периода, продлившегося с июля 2005 года по август 2010 год. Все новообразования были удалены только эндхирургическим доступом, за исключением случаев массивной инвазии в среднюю черепную ямку, поражения зрительного нерва или внутренней сонной артерии. Статистически значимых различий между двумя группами по частоте рецидивов и осложнений не было выявлено. Кроме того, 29 случаев, классифицированных как стадия Radkowski IIIa, были успешно прооперированы только с помощью эндоскопического доступа [68].

Границы эндхирургического доступа были еще более расширены Mohammadi et al., прооперировавшим 5 пациентов на стадии Radkowski IIIb эндоскопически [49].

Kassam et al. подтвердил безопасность и эффективность использования эндхирургических доступов у детей в обзоре, охватившем 430 операций, 5,8% из которых проводились пациентам младше 18-и лет [92].

Nicolai, P. et al. создал выборку из 46-и пациентов с ювенильной ангиофибромой, прооперированных с использованием эндоскопических доступов, проанализировав такие критерии, как клинические проявления, данные пред- и пост- операционных исследований (МСКТ, МРТ), ранние и отсроченные осложнения [117].

Значительное (более 70%) вовлечение крыловидной или подвисочной области рассматривалось большинством хирургов как противопоказание к эндоскопическому доступу, и, в некоторых случаях, как противопоказание к

проведению операции в целом [133]. Однако Carrau et al. успешно оперировал распространенные опухоли вышеуказанных локализаций исключительно с помощью эндоскопического доступа, руководствуясь его многочисленными преимуществами – в первую очередь, малоинвазивностью. Кроме того, возможность избежать внешних разрезов, широкой диссекции мягких тканей и остеотомии лицевой части скелета связана со снижением количества послеоперационных осложнений [47, 92, 137].

Stapleton AL, et al описал 14 случаев доброкачественных новообразований синоназальной локализации у детей и подростков (средний возраст пациентов, включенных в обзор, составил 12 лет). Гистологический спектр новообразований был представлен ювенильной оссифицирующей фибромой, фиброзной дисплазией, и остеомами. В качестве методов удаления применялись трансселлярный и трансклиивальный доступы (у 5 (36%) пациентов, декомпрессия орбиты и зрительного нерва как этап операции проводилась в 9 случаях (64%). Одноэтапная тотальная резекция образования была выполнена 10 (71%) пациентам; двоим пациентам понадобилось несколько этапов для достижения радикального удаления новообразования [141].

Tosun F. et al., оценивая преимущества эндохирургических подходов в своем обзоре операций по удалению ювенильной ангиофибромы при сравнительном анализе применения различных хирургических доступов, отмечает меньшую травматичность и меньший срок госпитализации. Эндохирургические подходы обеспечивают большую, чем транспалатинный доступ, величину обзора операционного поля [145].

Midilli R. et al., описавший важные аспекты эндохирургического доступа на примере 42-х случаев удаления ЮАН отмечает, что с 2003 г. эндохирургические – в особенности, эндоскопические эндоназальные подходы, стали все больше использоваться хирургами. Более полноценная и детальная визуализация и возможность проникнуть в глубокие синоназальные структуры позволили лучше оценивать границы опухоли, ее распространение и связь с окружающими тканями. Midilli R. et al сообщает, что эндоскопические трансназальные подходы позволили

хирургам тщательнее оценивать взаимосвязь со структурами полости носа при локализации образований в передних отделах полости носа и точнее оценивать степень инвазии [112].

Согласно данным, представленным Fyrmpas G et al в отношении хирургического лечения ювенильных ангиофибром, использование эндоскопического доступа для Radkowski I and Pa/b стадий служит действенной альтернативной наружному доступу. Для образований, чье распространение ограничено подвисочной ямкой, эндоскопический доступ также является приоритетным [79].

Технический прогресс сыграл значительную роль в развитии эндохирургических техники. Усовершенствование хирургических инструментов, систем интраоперационной визуализации, появление эндоскопических видеокамер с высоким разрешением, осветительных систем (Xenon, LED), микродебридеров, моторных систем, высокотехнологичного анестезиологического оборудования - все это позволило оперировать области, ранее недоступные; и снизить частоту послеоперационных осложнений и длительность пребывания пациента в стационаре [5].

Появилась возможность удалять новообразования, тесно контактирующие с внутренней сонной артерией, кавернозным синусом, а также образования, расположенные в области краниоцервикального сочленения. Технический прогресс позволил хирургам, использующим эндоскопически-ассистированный подход, совершенствовать свои навыки: возникла так называемая техника «в четыре руки», при которой доступ осуществляется одновременно через две половины носа после резекции перегородки носа, что позволяет задействовать двум хирургам обе руки для манипуляций. Использование этой техники особенно важно во время работы в области основания черепа и крупных сосудов [83, 119].

Достижения в области визуализации (МСКТ и МРТ) улучшили пред- и интраоперационную оценку распространения опухоли, позволили точнее оценить близость новообразования к анатомически значимым нейроваскулярным структурам и степень их вовлеченности [4, 83].

Интраоперационный гемостаз также был оптимизирован с помощью инновационных инструментов (биполярная коагуляция, интраоперационная доплерография) и новых гемостатических средств на основе целлюлозы и желатина, используемых локально [83, 143].

Эндохирургическая анатомия синоназальной области и основания черепа с хирургической точки зрения выглядит несколько иначе. Для хирургов, использующих в своей практике открытые трансфациальные или транскраниальные доступы, понимание особенностей эндоскопической анатомии является критически важным. В эндохирургии доступ обеспечивается при помощи так называемых «коридоров», модифицируемых хирургом [58, 72, 147].

Концепция эндохирургической синоназальной анатомии предполагает наличие сагиттальной и коронарной плоскостей. Доступы, с помощью которых можно проводить манипуляции в сагиттальной плоскости, включают в себя трансфронтальный, трансселлярный, транскливаемый, трансоральный, транскрибриформный и транспланарный. Коронарная плоскость может быть разделена на переднюю, среднюю, и заднюю. Для доступа к передней коронарной плоскости используется трансорбитальный доступ, к средней – транскрыловидный, инфра – и супрапирамидальный. Задняя коронарная проекция включает в себя доступы к парафарингеальному пространству и яремному отверстию.

Множество наружных доступов использовались для удаления новообразований параменингеальной локализации, распространившейся в подвисочную ямку: декорткация средней трети лица, Le Fort I, а также комбинированный транспалатинный и трансмаксиллярный доступ. Однако, все вышеперечисленные доступы могут негативно сказаться на росте и развитии лицевых структур в дальнейшем. Специфические особенности анатомии, витальные показатели, толерантность к хирургическому вмешательству и наркозу, уровень психо-эмоционального развития, наличие определенных анатомических ориентиров и размеры анатомических структур значительно варьируются по мере роста и взросления пациентов [109]. Помимо этого, в детской хирургической практике существует большое количество аномальных вариантов анатомического

развития, обусловленного дефектами эмбриогенеза и врожденными наследственными синдромами.

Новообразования полости носа и околоносовых пазух у детей имеют специфические эпидемиологические, клинические и прогностические различия по сравнению с подобными образованиями у взрослых [54, 86, 101, 108]. В детской хирургии важную роль играют особенности строения околоносовых структур: наличие «ростковых зон», небольшие размеры, затрудняющие хирургический доступ.

Так, хирургическое лечение детей с синоназальными новообразованиями требует понимания их анатомии, физиологии и изменений в процессе развития. Рассматривать анатомию ребенка как анатомию «миниатюрного взрослого» – одна из распространенных ошибок. Планируя тактику удаления новообразований, следует учитывать конфигурацию и функцию вовлеченных в патологический процесс структур черепа. Понимание возрастных закономерностей роста и пневматизации околоносовых пазух имеет решающее значение для планирования эндоназального доступа. Vanu et al исследовал морфометрические характеристики в группе из 107 здоровых детей. Оценивались такие параметры, как объем клиновидной пазухи и межкаротидное пространство. Ноздри и грушевидное отверстие часто достаточно велики, чтобы вместить эндоскопы и инструменты, хотя у пациентов младше 5 лет грушевидное отверстие может ограничивать доступ, требуя модифицированного подхода через сублабиальный разрез [57].

Ключевые анатомические ориентиры, выраженные у взрослых, могут быть слабо дифференцированы или отсутствовать у детей [54, 86, 101, 108, 150]. В то время как решетчатые пазухи полностью развиты уже при рождении, верхнечелюстная пазуха полностью пневматизируется в возрасте от 2 до 4 лет, а клиновидная пазуха продолжает пневматизироваться и во взрослом возрасте. Кроме того, пневматизация клиновидной пазухи – поэтапный процесс. Развиваясь в вентродорсальном направлении, клиновидная пазуха формирует основание черепа и влияет на взаимоотношения между костными структурами и связанными

с ними сосудисто-нервными элементами, затрудняя доступ к ним и тем самым значительно влияя на хирургическую тактику.

Общеизвестно о некоторой «анатомической вариабельности» – нескольких вариантах строения анатомических структур, остающихся при этом в пределах нормы; однако существуют варианты аномального анатомического развития: деформации, сформированные вследствие инфекций, врожденных поражений, наследственных синдромов; что также может искажать анатомические ориентиры.

Множество врожденных аномалий носовой полости и основания черепа формируются вследствие инвагинации невральнй пластинки. В период эмбриогенеза происходит ее втяжение, и твердая мозговая оболочка тесно контактирует с дермой. В норме эта связь постепенно регрессирует, но, если этого не происходит, формируются аномалии: дермоидные кисты, энцефалоцеле и назальные глиомы. Глиомы не являются «истинными» новообразованиями – они плотно соединяются при помощи фиброзной ткани с внутречерепными структурами [114, 131, 144, 152].

Длительное время считалось, что функциональная эндоскопическая ринохирургия не рекомендована детям до достижения 16-и лет в связи с риском нарушения роста и развития лицевого скелета [108]. Однако Wolf et al. провел оценку антропометрических показателей 124 пациентов, перенесших эндоскопические хирургические вмешательства, и пришли к выводу, что клинически значимых отклонений в развитии костных структур лица не наблюдалось. Стоит учесть, что средний возраст детей, вошедших в выборку – 12 лет, при этом только 3 (4%) детей на момент исследования были пятилетними. Поскольку наиболее быстрый рост околоносовых пазух происходит в период от года до четырех лет, отсутствие выявленных Wolf et al нарушений развития могло быть следствием возрастных особенностей прооперированных пациентов – формирование пазух уже завершилось, и хирургическое вмешательство не могло существенно повлиять на их развитие [151].

Lewark et al объединил в выборку 11 детей с доброкачественными новообразованиями основания черепа, в качестве хирургического доступа у всех использовалась остеотомия по Lefort I. У одного из пациентов оказались повреждены зубные зачатки, одному пациенту потребовалась дакриоцисториностомия вследствие стойкой односторонней эпифоры, у одного пациента наблюдался односторонний энтофтальм. Период катамнестического наблюдения составил 12,8 месяцев, что недостаточно для оценки нарушений развития и роста лицевых структур [103].

В обзоре Demonte et al 12 пациентов перенесли резекцию образований, локализованных в области основания черепа. У одного из пациентов, чей возраст составил 18 месяцев на момент проведения хирургического вмешательства, наблюдался асимметричный рост лица в дальнейшем [72].

При определении роли хирургического лечения в рамках программной терапии рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, мнения, представленные в литературе, можно подразделить на два противоположных относительно роли лучевой терапии в качестве локального контроля (36):

1) согласно «The North American approach» хирургическое лечение должно быть инициальным в случае возможности радикального удаления рабдомиосаркомы и отсроченным в случае невозможности выполнения радикальной резекции в отсутствие калечащей операции, при этом даже радикальное отсроченное хирургическое лечение не может исключить выполнения лучевой терапии (согласно более актуальным данным, в случае радикальной резекции доза лучевой терапии может быть снижена, но остается обязательной) (34-36);

2) согласно «The European/EpSSG approach» хирургическое лечение является ключевым моментом локального контроля, объем инициальной хирургии (биопсия или радикальная резекция) также определяется для каждого пациента индивидуально; объем лучевой терапии, проводимой в качестве локального контроля определяется при динамической стратификации пациента по группам

риска в установленные сроки, но лучевая терапия может быть полностью исключена или проводиться со снижением дозы лучевой нагрузки [77, 153].

Резюмируя данные, представленные в литературе, оценка эффективности хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации напрямую сопряжена в первую очередь с периоперационной безопасностью хирургического лечения и радикальность резекционного этапа операции.

1.2 Особенности клинической презентации новообразований параменингеальной локализации

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАНОЧ) рассматривается в качестве доброкачественного новообразования сосудистого генеза [26, 32, 33, 44]. Существуют единичные описания малигнизации данного новообразования [37]. Частота встречаемости составляет $\leq 1:150000$ [36, 40, 42].

Фиброзная дисплазия (ФД) принадлежит к классу доброкачественных гамартомных костно-фиброзных образований с наличием комбинации фиброзных и костных элементов в очаге [10]. Частота встречаемости составляет 1:4000-10000 [52], однако фиброзная дисплазия параменингеальной локализации встречается значительно реже. Фиброзная дисплазия подвержена малигнизации: согласно данным литературы, описаны случаи спонтанной малигнизации, что затрудняет прогнозирование течения данного заболевания и должно учитываться при определении тактики хирургического лечения [132]. Ювенильная оссифицирующая фиброма также относится к классу доброкачественных костно-фиброзных новообразований, с наличием костных и цементоподобных участков [10]. Частота развития ювенильной оссифицирующей фибромы не может быть достоверно определена ввиду скудного описания данной нозологии в литературе: встречаются единичные клинические случаи и серии клинических случаев [46]; самый крупный систематический обзор включает описание 491 клинического случая, включенных в исследование полученных при анализе 283 полнотекстовых публикаций и 919 упоминаний в литературе [67]. Частоту встречаемости

ювенильной оссифицирующей фибромы в популяции не представляется возможным оценить.

Рабдомиосаркома параменингеальной локализации является злокачественным новообразованием, составляет до 15-20% от рабдомиосарком [20, 148]. Параменингеальная локализация рассматривается в качестве неблагоприятной при стратификации пациентов по группам риска с целью определения дальнейшей тактики терапии [20, 113, 148].

Даже минимальное вовлечение орбитальных и параорбитальных структур вследствие распространения новообразования синоназальной области может привести к выраженным офтальмологическим патологическим проявлениям: боль, проптоз, экзофтальм, диплопия, нарушение зрения, сужение полей зрения, и т.д. [86, 135, 154]. Вследствие топографо-анатомических особенностей параменингеальной локализации, доброкачественные новообразования синоназальной области, такие как ювенильная ангиофиброма, фиброзная дисплазия и ювенильная оссифицирующая фиброма, способны привести к ощутимому снижению качества жизни: деформациям и нарушению формирования и развития лицевой зоны черепа и мягких тканей лица, нарушениям глотания, дыхания, речевой функции, задержке психомоторного развития.

Клинические проявления доброкачественных новообразований зачастую отличаются от таковых при злокачественных. Рост большинства новообразований длительное время проходит бессимптомно: наиболее значимым клиническим примером можно считать фиброзную дисплазию, однако при ювенильной оссифицирующей фиброме отмечаются стремительная деформация лицевого скелета и затруднение носового дыхания [67, 75, 138]. Так, стремительный местный агрессивный рост ювенильной оссифицирующей фибромы с яркой клинической картиной является дифференциальным признаком, отличающим ювенильную оссифицирующую фиброму от фиброзной дисплазии [158]. В то время как фиброзная дисплазия характеризуется преимущественно медленно прогрессирующим ростом с тенденцией к стабилизации при достижении пациентом половой зрелости [10]. Рабдомиосаркома параменингеальной

локализации наиболее агрессивным распространением с инвазией в анатомически значимые структуры, однако ранняя диагностика данного новообразования также затруднена ввиду отсутствия специфической клинической презентации [20]. Так, в большинстве случаев новообразования параменингеальной локализации манифестируют неспецифическими симптомами: заложенностью носа, носовыми кровотечениями, синуситом, головной болью и т.д., однако отмечено относительно частое развитие офтальмологических патологических проявлений и неврологической симптоматики по мере распространения новообразования и повреждений нейроваскулярных структур [70, 86, 135, 154].

1.3 Длительность хирургического этапа операции и анестезиологического пособия

Для оценки показателей эффективности работы операционной как в России, так и за рубежом, используются следующие критерии: длительность анестезии, время операции, время нахождения пациента в операционной, время подготовки операционной. В свою очередь, продолжительность анестезии складывается из нескольких этапов: индукция, поддержание наркоза, пробуждение пациента. Длительность операции, вне зависимости от специфики в большинстве случаев, складывается из следующих этапов: обеспечение доступа, обеспечение гемостаза, основной этап операции и ушивание. Время нахождения пациента в операционной рассчитывается непосредственно от момента появления пациента до перевода в отделение. Время подготовки операционной – период между операциями, в течение которого производят уборку, подготовку необходимых инструментов и оборудования для следующей операции. Самым длительным этапом во время операции является анестезия [69, 71].

Индукция пациента и пробуждение пациента в среднем занимают до 27,3% от всего «операционного времени» – Khoueir, N et al проанализировал 92 исследования, время операции было указано в 28 исследованиях, что соответствует 241 операции; на основании этих данных среднее время операции составило 168,35 минуты (минимум - 60 минут, максимум - 321 минута) [96]. Chivukula S et al также

сообщает о 3 исследованиях, суммарно в них включены 50 пациентов; среднее время составило 321,26 минуты (минимальное – 102,20; максимальное – 2698). Средняя длительность операции составила 120 минут по данным Eloy P et al [66].

Costa A., Jr et al. [69], проанализировав длительность операций, анестезии и нахождения пациента в операционной среди 12 хирургических специальностей в течение года, предоставил средние показатели 8337 операций. Рассмотрим данные, представленные в таблице 1.1 по трем из специальностей, имеющих непосредственное отношение к новообразованиям параменгеальной области.

Таблица 1.1 – Длительность пребывания пациента в операционном блоке, продолжительность анестезиологического пособия и хирургического этапа операции

| Специальность | Количество операций, n | Длительность: | | |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|
| | | Анестезии, в мин., М (SD) | Хирургического этапа операции, в мин., М (SD) | Пребывания в оперблоке, в мин. М (SD) |
| Пластическая хирургия | 779 | 205,73 (106,92) | 157,72 (97,44) | 225,75 (111,74) |
| Отоларингология | 719 | 176,54 (96,48) | 129,23 (86,64) | 194,88 (98,54) |
| Хирургия головы и шеи | 280 | 257,63 (145,36) | 202,45 (133,31) | 279,19 (147,67) |

Согласно данным Costa A., Jr et al. [69], представленным в таблице 1.1, длительность анестезии, в среднем (вне зависимости от специальности, возраста пациентов и вида операций) составляла до 88,4% от всего периода нахождения пациента в операционном блоке, в то время как непосредственно хирургический этап операции занимал до 61,1% длительности пребывания пациента в операционном блоке. После того, как хирургический этап завершался, среднее время пробуждения пациента и перевода в палату/ОРИТ составляло до 19,8% от всего времени пребывания в операционной. Так, до 20% длительности пребывания пациента в операционном блоке можно использовать для подготовки к последующей операции, оптимизируя работу операционного блока.

Особенности анестезиологического пособия

Все хирургические вмешательства, связанные с удалением новообразований параменингеальной локализации у детей, проводятся в условиях эндотрахеального наркоза (ЭТН). Использование эндоскопической техники повышает значимость контроля артериального давления во время операции и требует поддержания стабильной гипотонии. Основная проблема заключается в том, что кровотечение во время операции затрудняет обзор и замедляет непосредственно процесс удаления образования, а также существенно повышает риск повреждения жизненно важных структур из-за ограниченной визуализации операционного поля [65, 125].

Один из способов уменьшения кровотечения во время ЭТН – индуцированная гипотензия, намеренное снижение артериального давления до уровня ниже нормы с целью уменьшения кровоснабжения и улучшения визуализации операционного поля. Однако снижение артериального давления имеет свои риски, включая необратимые повреждения мозга, замедленное пробуждение пациента, тромбообразование, ишемическое поражение головного мозга и возрастающий риск летального исхода [63, 106].

1.3 Объем интраоперационной кровопотери

Интраоперационная кровопотеря – один из ключевых показателей, оцениваемых во время хирургического вмешательства.

У детей объем циркулирующей крови (ОЦК) значительно меньше, чем у взрослых, и они менее толерантны к интраоперационной кровопотере [60]. С учетом особенностей развития детей различных возрастных групп, высокой частотой развития синдрома недостаточности питания у онкологических пациентов, объем циркулирующей крови должен рассчитываться для каждого пациента индивидуально, а клиническая значимость интраоперационной кровопотери может быть единственно оценена с помощью перевода объема кровопотери, выраженного в мл., в объем кровопотери, выраженный в % ОЦК.

Кроме того, более высокое соотношение площади поверхности тела к объему у детей может привести к резкому падению температуры тела, что среди других проблем детской анестезии является важным фактором, который должен учитываться и контролироваться операционной бригадой [60, 97].

Кровопотеря напрямую влияет на сроки пребывания пациента в стационаре, необходимости послеоперационного наблюдения в ОРИТ, и последующую реабилитацию. Возможность минимизировать объем кровопотери при помощи эндохирургических техник и различных методов периоперационного гемостаза является важной клинической задачей и выходит на первый план при хирургическом лечении ювенильной ангиофибromы. В исследование Kobayashi K, et al включены 33 пациента со злокачественными новообразованиями основания черепа, перенесших краниофациальную резекцию. Минимальный возраст пациентов – 9 лет, точное количество детей, включенных в выборку, не указывается. Проанализированы факторы, повлиявшие на продолжительность госпитализации и сроки реабилитации. Внедрены такие критерии, как период раннего и позднего послеоперационного восстановления в условиях стационара. Согласно Kobayashi K, et al, такие факторы, как распространение образования в твердое небо, верхнечелюстные пазухи, крыловидно-небную ямку, клиновидную пазуху, среднюю черепную ямку, кавернозный синус и длительное (более 13-и часов) время операции ассоциированы с массивной кровопотерей и ведут к увеличению сроков пребывания в стационаре [97].

Среди новообразований параменингеальной локализации проведено наибольшее количество исследований и представлено наибольшее количество подробных данных об интраоперационной кровопотере имеется в отношении ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа. В отличие от остальных доброкачественных новообразований, вопросам минимизации кровотечения при хирургическом лечении ювенильной ангиофибromы в педиатрической синоназальной хирургии уделяется больше внимания, поскольку это гипervasкулярная, обильно кровоснабжаемая доброкачественная опухоль, и

любые хирургические вмешательства, связанные с ней, неизбежно ассоциированы с кровотечением в отсутствие адекватных методов вспомогательного гемостаза.

В литературе описывается ряд наружных хирургических доступов, используемых для хирургического лечения ЮАН, включая трансфациальные, трансоральные и комбинированные. Все открытые доступы сохраняют необходимость проводить разрезы на лице и необходимость удалять или значительно резецировать костные ткани, чтобы получить доступ к опухоли.

Приведенные ниже данные о среднем объеме кровопотери актуальны для ювенильной ангиофибромы носоглотки. Достоверных данных о кровопотере в ходе удаления других видов новообразований не обнаружено.

По данным *Berlucchi M et al*, величина кровопотери варьировалась от 80 до 600 мл, и в среднем составила 372 мл [117], по данным *Eloy P et al* – 575 мл (несмотря на предоперационную эмболизацию) [76], по данным *Furmpas G et al* варьировалась от 200 до 800 мл, средняя величина составила 444 мл [79].

Boghani Z et al на основании ретроспективного обзора 1047 проведенных операций предоставил данные о различных объемах кровопотери в зависимости от доступа: средняя величина кровопотери составила 544 мл для эндоскопических доступов, варьируясь от 20 до 2000 мл; 490 мл для эндоскопически-ассистированных (минимум – 100 мл, максимум – 950 мл), и 1579.5 мл (минимум – 350, максимум – 10.000 мл) для наружных доступов при удалении ЮАН [61].

По данным *Khoueir, N et al*, оценившего 821 операцию, средний объем кровопотери составил 564.21 mL (минимум - 20 mL; максимум - 1482 mL)[96]. По данным *Nicolai, P et al*, интраоперационная кровопотеря варьировалась от 250 до 1300 мл, и составила в среднем 1300 мл [118]. *Sun X et al*, сообщают о среднем уровне кровопотери 700 мл (на основании данных 7-ми пациентов) [140]. *Pryor SG et al*, в своем исследовании разделил пациентов с ЮАН на две группы: первая группа прооперирована с использованием эндоскопического доступа, вторая группа – с использованием исключительно наружных доступов. Разница в объеме интраоперационной кровопотери достаточно велика: 225 мл у первой группы и 1250 мл у второй группы [123]. *Mojtaba Mohammadi et al* оценивал корреляцию

среднего объема кровопотери с размерами и распространением ангиофибромы по классификации Radkowski. Средний объем кровопотери для всех пациентов составил 1336.2 мл; для пациентов с ЮАНОЧ от IA до IC - 890 мл; для образований, достигших стадии III - 3450 мл. Пятерым пациентам проводилась предоперационная эмболизация сосудов, питающих опухоль – их средний объем интраоперационной кровопотери составил 770 мл [49]. Ardesan S-HS et al также разделил пациентов с ювенильной ангиофибромой на группы: у первой группы интраоперационно применялся биоклей, второй группе пациентов не проводилось каких-либо дополнительных пре- или интра-операционных методов для снижения объема кровопотери, пациентам третьей группы проводилась предоперационная эмболизация сосудов, питающих опухоль. Объем кровотока составил 510, 1655, и 800 мл [50].

1.4 Потребность в гемотрансфузии

У детей объем циркулирующей крови значительно меньше, чем у взрослых, поэтому небольшие объемы интраоперационной кровопотери могут потребовать интраоперационной гемотрансфузии.

Хотя традиционный метод компенсации кровопотери во время операции и после нее (переливание аутологичных продуктов крови), достаточно безопасен, существуют доказательства того, что побочные эффекты, связанные с переливанием крови, связаны с увеличением заболеваемости и смертности у детей. Уровень смертности соответствует двум на 100000 гемотрансфузий. Двумя основными причинами смертности вследствие переливания крови, являются острый респираторный дистресс-синдром, связанный с переливанием крови (TRALI), и острая перегрузка кровообращения, связанная с переливанием крови (TACO) [15, 63].

Осложнения, провоцируемые массивной интраоперационной кровопотерей связаны не только с гиповолемией, но и с последствиями несовершенного замещения кристаллоидами, коллоидами и компонентами крови: метаболический ацидоз, коагулопатия, тромбоцитопения, гиперкалиемия (из-за высокого

содержания калия в хранящихся), гипокальциемия (токсичность цитрата) и гипотермия. Быстрое введение эритроцитарной массы при длительном хранении, особенно в условиях гиповолемия, может привести к гиперкалиемической остановке сердца. Концентрация калия в единице эритроцитарной массы увеличивается со временем. Облучение крови резко ускоряет трансмембранную диффузию калия из накопленных эритроцитов [82, 142].

Рекомендуется использовать эритроцитарную массу не позднее, чем через 7 дней после получения, чтобы свести к минимуму риск гиперкалиемии при вмешательствах, где подразумевается массивная кровопотеря. Когда кровопотеря компенсируется введением кристаллоидов и эритроцитарной массы, коагулопатия, возникающая в результате воздействия на факторы свертываемости, развивается после потери примерно 120% ОЦК; в таких случаях показано переливание свежезамороженной плазмы [60, 82].

По данным Furgas G et al, несмотря на то, что объем кровопотери у некоторых пациентов, прооперированных по поводу синоназальной ЮАН, достигал 800 мл, ни одному из них (из 10) не потребовалась гемотрансфузия [79]. Nicolai, P et al, рассмотрев 43 случая ЮАНОЧ, сообщил о 5 пациентах, которым проводилась гемотрансфузия, что составляет 11% [118].

Mojtaba Mohammadi et al. предоставил данные о 47 пациентах с ЮАНОЧ, гемотрансфузия потребовалась 32 из них (68.1%) [49].

1.5 Потребность в наблюдении в условиях ОРИТ

Ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде, как и катамнестическое наблюдение пациентов – это такая же совместная работа, как и сама операция, где степень координации совместных действий специалистов различных специальностей имеет решающее значение для обеспечения клинически значимых положительных результатов. Послеоперационное лечение таких пациентов часто включает в себя кратковременное пребывание в отделении интенсивной терапии, чтобы обеспечить надлежащее восстановление после операции, предотвращение ранних послеоперационных осложнений и быстро

компенсировать последствия неврологических, метаболических, сердечно-легочных или эндокринологических осложнений.

Частота послеоперационных переводов пациентов в ОРИТ и/или длительности их пребывания там при проведении эндоскопического трансназального удаления новообразований параменингеальной локализации скудно освещена в литературе. По данным Kahilogullari et al, в выборке из 54-х пациентов с новообразованиями основания черепа, прооперированных с использованием эндоскопического трансназального доступа, все пациенты в послеоперационном периоде были переведены в ОРИТ. Средний срок пребывания в ОРИТ – 1,3 дня [90].

1.6 Продолжительность пребывания пациента в стационаре

Важным критерием эффективности лечения исследуемых групп пациентов является средний койко-день. Средняя длительность пребывания пациента на койке в году используется для оценки организации медицинской работы и планирования деятельности стационара.

Показатели эффективности деятельности медицинских организаций служат критерием социальной и экономической значимости здравоохранения в обществе. В целом эффективность здравоохранения выражается силой воздействия его на сохранение и улучшение здоровья населения, в повышении производительности труда, сокращении расходов по социальному страхованию и социальной защите [7].

Несмотря на запланированное выполнение анализа фармакоэкономической приемлемости, следует также учитывать продолжительность послеоперационной госпитализации пациента: длительное пребывание пациента в стационаре повышает риск возникновения и передачи внутрибольничных инфекций, негативно влияет на психоэмоциональный фон пациентов, особенно детского возраста. Lehner DC, проанализировав имеющиеся исследования, сообщил о высоком потенциальном риске развития когнитивных нарушений и задержке умственного развития у детей в возрасте от 1 до 3-х лет, в случае если срок

госпитализации составляет 30 дней и более. Для детей старшего возраста (дошкольников и школьников) длительное пребывание в условиях стационара влечет за собой повышение уровня тревоги, нарушение паттернов сна и повышение психоэмоциональной лабильности [62, 102, 130].

По данным Khoueir. N et al, продолжительность госпитализации была отмечена в 41 исследовании, что соответствует 454 пациентам. Средняя продолжительность составила 4.47 дней (1 – 13 дней) [96].

Mojtaba Mohammadi et al оценили среднее количество койко дней у 47-ми пациентов с ЮАН – 3.1 дня [49]. По данным AlQahtani et al, средний период госпитализации составил 6.2 дня (варьируясь от 2 до 17 дней) [48]. По данным Furgpras G et al, среднее количество койко дней составило 5 (4-7) [79], Nicolai P. et al сообщают о среднем сроке в 5 дней (с вариабельностью от 2х до 13и дней) [118], Pryor SG et al сообщают о достаточно кратковременном пребывании (в тех случаях, если операции проводились эндохирургически) – от 2-х до 5-и дней [123]. Midilli R et al разделил пациентов на две группы: в первую группу включены пациенты, которым в качестве доступов проводилась латеральная ринотомия, декортикация и транспалатинный доступ. Во вторую группу включены пациенты, прооперированные при помощи эндоскопического эндоназального доступа. Среднее количество койко-дней составило 5-9 в первой группе, и 4-5 – во второй [112]. 54 пациента с новообразованиями основания черепа, прооперированных с использованием эндоскопического трансназального доступа, включены в выборку Kahilogullari – среднее количество койко-дней составило 4.4 [90].

1.7 Анализ осложнений и исходов хирургического лечения по данным литературы

По данным разных авторов, наиболее частым и наиболее жизнеугрожающим осложнением хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации, вне зависимости от локализации, распространения и используемого доступа, является ликворея. Повреждение твердой мозговой оболочки во время хирургических манипуляций в области основания черепа ведет к выделению

ликвора. Как правило, дефект формируется вследствие повреждения латеральной пластинки решетчатой кости, наиболее тонкого ее участка. Ликворея существенно повышает риск менингита, пневмоцефалии и вторичных осложнений [47, 72, 99, 116, 118].

Stapleton AL, Purcell et al, Hosan et al. в качестве методов первичного устранения дефекта твердой мозговой оболочки у детей предлагают септальный лоскут на питательной ножке [59, 124, 137, 141]. Shah et al ., на основании своего опыта сообщил о недостаточной эффективности использования исключительно септального лоскута, без каких-либо дополнительных аутологических трансплантатов у детей младше 10 лет для устранения дефекта основания черепа [137].

Открытые доступы в черепно-лицевой области с широкой диссекцией тканей и связанной с этим кровопотерей оказывает негативное влияние на пациентов детского возраста – более выраженное, чем на взрослых. Кроме того, широкая черепно-лицевая резекция и фронтальная краниотомия приводят к многократным ретракциям лобной доли развивающегося ребенка. Это может привести к травме головного мозга с последующей энцефаломалацией и долгосрочными когнитивными изменениями.

Nayhurst et al. оценивал долгосрочные функциональные и когнитивные показатели у 23-х детей в возрасте от 13-и месяцев до 15-и лет, перенесших открытую резекцию опухоли основания черепа с помощью шкалы LESS (Late Effects Severity Score) и модифицированной шкалы Lansky Play-Performance. Катамнестический период составил 60 месяцев. Шкала LESS позволяет оценить отсроченные неврологические, эндокринные, зрительные/слуховые или другие осложнения.

Наличие осложнений согласно показателям шкалы наблюдалось у восьми из 23 пациентов, что составляет 30%. У пациентов этой выборки также отслеживались показатели смертности: трое из 23 прооперированных пациентов погибли вследствие рецидива и метастазирования [85].

Thompson, NM et al в обзоре, посвященном сравнению эндоскопического и наружного доступа в хирургии врожденного энцефалоцеле, сообщают о том, что эндоскопически проведенные операции имели меньшее количество осложнений по сравнению с операциями, проведенными исключительно наружным доступом (0,44 против 0,13) [144].

Наиболее частым осложнением в группе пациентов, прооперированных без использования эндохирургических техник, был рецидив энцефалоцеле [99, 131, 144]. Кроме этого, большая часть этих пациентов нуждалась в послеоперационном повторном инвазивном вмешательстве по поводу ликвореи и/или гидроцефалии – потребовалась установка вентрикулоперитонеального шунта, люмбальная пункция или реоперация. (72) Частота возникновения осложнений после операций эндоскопическим доступом оставались ниже независимо от локализации образования [144].

После 2000 года частота возникновения осложнений при эндохирургических доступах снизилась по сравнению с наружными доступами (0,13 против 0,35), что говорит о постепенном совершенствовании навыков эндо-хирургии синоназальной области среди хирургов [53, 140]. При оценке данных пациентов старше 3 лет частота осложнений «эндоскопической» когорты была достоверно ниже, чем в когорте, прооперированной с применением наружных доступов (0,13 против 0,29) [147]. 55 хирургических вмешательств проведено 48 пациентам с доброкачественными новообразованиями синоназальной области в обзоре Vadran et al, посвященном образованиям остеогенной этиологии у детей. Из них эндоскопический доступ применялся в 30.9% случаев, наружный доступ – в 61.8%, комбинированный доступ использовался в 7.3%. У одного из пациентов развилась слепота вследствие предоперационной эмболизации сосудов, питающих остеобласту. У двоих пациентов выявлена ликворея, подвергшаяся в дальнейшем устранению при помощи пластики дефекта аутоканьями. У одного из пациентов отмечался эпизод транзиторного несахарного диабета [55].

По данным Fyrmpas G et al [79], у одного из пациентов с ЮАН, распространяющейся в подвисочную ямку, в качестве послеоперационного осложнения выступала гипостезия подглазничного нерва. Выраженная сухость в носу, образование массивных «корок» продолжались в течение нескольких месяцев у двоих пациентов с ЮАН стадии Ша, и двоих с Пс.

Khoueir, N et al сообщают о нескольких видах осложнений, зарегистрированных в 62 исследованиях, что соответствует 699 пациентам. Осложнения включали синехии (n = 19), неврологические нарушения (n = 12), гематомы (n = 9), нарушения зрения (n = 5), атрофический ринит (n = 5), дисфункцию евстахиевой трубы (n = 2) и ликворею (n = 1) [96]. 16 из 54-х пациентов (29.6%) с новообразованиями основания черепа, описанные Kahilogullari, столкнулись с послеоперационными осложнениями: у 11 пациентов наблюдался транзиторный диабет, у двоих пациентов возникла кратковременная потеря зрения, самостоятельно регрессировавшая в течение недели, у одного из пациентов на 10-е сутки после оперативного вмешательства выявлены ликворея и пневмоцефалия [90].

Травматичность наружных доступов при лечении ЮАН описана многими авторами. Массивное кровотечение и кровопотеря при остеотомии, осуществляемой для доступа к образованию, приводит к необходимости проведения гемотрансфузии, повышает риск гиповолемии, увеличивает сроки реабилитации пациента и сроки пребывания в стационаре.

Кроме этого, остеотомия увеличивает длительность операции, и может спровоцировать задержку и нарушения развития структур черепа у пациентов (особенно подросткового возраста). Ликворея, повреждения лицевого и зрительного нервов, деформации челюстно-лицевого аппарата – все эти осложнения описывались разными авторами вследствие трансфациальных доступов для удаления ЮАН. Латеральный доступ к подвисочной ямке может привести к тризму, гипостезии и кондуктивной тугоухости на стороне вмешательства [68, 94, 105, 127, 145].

Tosun, F., et al сообщают о таком послеоперационном осложнении, как повышенное образование массивных геморрагических «корок» в полости носа - несмотря на то, что это не несет существенного вреда здоровью и является, по большей части, одним из факторов снижения качества жизни, пациенты, подвергшиеся латеральной ринотомии и/или декортикационному доступу в средней части лица и предъявляли наибольшее количество жалоб в отношении этого симптома. Однако при использовании трансназального эндоскопического и/или транспалатинного доступов, образование «корок» было минимальным, и разрешалось самостоятельно в течение 4-6 недель после операции. Единственным осложнением транспалатинного доступа была небная фистула – и наблюдалась только у одного пациента [145].

Pryor SG et al сообщают, что метод декортикации средней трети лица привел к множеству разных осложнений, включая массивную, потребовавшую интраоперационной гемотрансфузии кровопотерю у 30 пациентов, что составило 52% от общего числа прооперированных; стойкая гипостезия щечной области возникла у 9 (16%), стеноз носослезного канала у 8 (14%), диплопия у 4 (7%), экссудативный средний отит у 3 (5%) [123].

Неврологические пост-операционные осложнения были представлены риноликвореей, пневмоцефалией (в некоторых случаях- компрессионной), инфекционными процессами (менингит, абсцесс, эмпиема), последствиями локальных кровотечений (субдуральная гематома), синдромом поражения лобной доли и угнетением сознания, в некоторых случаях переходившем в кому. Сообщалось также о травмах зрительных путей, глазодвигательных мышц и носослезного канала, остеомиелите лобной кости и основания черепа, формировании фистул. В качестве осложнений после вмешательств, осуществляемых наружным доступом, также наблюдались гипостезия и парестезия в области проведения разреза. Перерастяжение подглазничного нерва после использования техники Caldwell luc также может привести к стойкой длительной парестезии щечно-скуловой области [123].

1.8 Объем остаточного компонента и рецидивирование

Thompson, NM et al, оценивая частоту рецидивов после хирургического лечения ювенильной ангиофибромы сообщает, что частота продолженного роста после операции с использованием исключительно эндоскопического доступа составила 4,7% по сравнению с 20,6% в группе эндоскопически-ассистированного (комбинированного) доступа, и 22,6% в группе наружного доступа ($p < 0,05$) [144].

По данным Fyrmpas et al частота рецидивов ювенильной ангиофибромы после хирургического лечения колеблется в пределах 23-46% [40, 41, 43, 87, 138]. Такие факторы, как распространение опухоли в подвисочную ямку, клиновидную пазуху, основание крыловидной пластинки с вовлечением Видиева канала, наличие интракраниального распространения снижают возможность одномоментного тотального удаления, и повышают риск рецидивирования [79].

Факт наличия остаточной опухолевой ткани не является абсолютным показанием к повторному хирургическому вмешательству. В отношении небольших, доброкачественных образований применяется тактика «наблюдения и выжидания», что подразумевает регулярное проведение МСКТ или МРТ и эндоскопических осмотров для оценки скорости роста образования и объема распространения. Некоторые авторы, проанализировав катamnестические данные пациентов, перенесших хирургическое удаление ювенильной ангиофибромы, сообщали о спонтанном регрессе бессимптомных ювенильных ангиофибром небольшого размера [87, 88].

Согласно исследованию AlQahtani et al, использование эндоскопического доступа позволило достичь радикальной резекции образования во всех исследуемых случаях. Наблюдение в течении 65 месяцев не выявило продолженного роста опухоли [48].

По данным Mohammadi Ardehali, M et al., у 9 из 47 пациентов, перенесших удаление ювенильной ангиофибромы, рнаблюдался продолженный рост. Период наблюдения составил 33,1 месяц [49].

По данным Nicolai, P et al у одного из пациентов по данным МРТ, проведенного спустя 24 месяца после проведенной операции по удалению ЮАН,

визуализировано образование размерами 16 мм, располагавшееся на дне клиновидной пазухи. В течение 20 месяцев образование увеличилось в размерах с 16 до 21 мм. В связи с тем, что пациенту ранее требовалась септопластика, принято решение о проведении одномоментной операции – эндоскопического удаления остаточного компонента ювенильной ангиофибромы и выполнения септопластики. У двоих пациентов во время МРТ, проведенного спустя 9 и 4 месяца после операции, были обнаружены образования, расположенные в области крыловидного отростка. Размеры образований составили 14 и 9 мм. У одного из пациентов образование частично располагался в области дна клиновидной пазухи. Это свидетельствует о том, что остаточные компоненты, метастазы и/или рецидивы опухолей, локализованные в недоступных для осмотра во время стандартного эндоскопического исследования местах, могут долгое время не проявлять патологических симптомов [117].

Алгоритм определения радикальности хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий схож с таковым для ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа. Однако ювенильная оссифицирующая фиброма склонна к упорно рецидивирующему течению: рецидивы развиваются с частотой до 30 до 56%, что может быть связано с невозможностью микроскопически радикального хирургического лечения в связи с инфильтративным характером поражения здоровых тканей [129]. Фиброзная дисплазия обладает меньшим потенциалом к развитию клинически значимого продолженного роста, однако частоты развития продолженного роста при хирургическом лечении, выполняемом до момента окончания полового созревания и стабилизации роста новообразования ассоциировано с высокой долей продолженного роста до 15-50% [110, 121, 146].

Оценка радикальности хирургического удаления рабдомиосаркомы проводится исключительно с помощью патоморфологического исследования операционного материала (маркированных краев резекции). После биопсии и отсроченного хирургического лечения проводится стратификации пациентов на группы риска согласно системе постоперационного стадирования Межгруппового исследования по рабдомиосаркоме (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study – IRS).

Общая 5-летняя выживаемость и общая 5-летняя бессобытийная выживаемость зависят от множества факторов и разнятся по данным литературы, составляя от 50 до 87% для общей выживаемости и от 15 до 75% – для общей бессобытийной выживаемости [157, 159], однако Dombrowski ND et al. сообщают об отсутствии клинически и статистически значимых различий общей 5-летней выживаемости пациентов, составляющей 71,5% (95%ДИ 57,8; 81,5) для рабдомиосаркомы головы и шеи вне зависимости от параменингеальной или непараменингеальной локализации РМС, а также патоморфологической природы [74]. При этом общая 5-летняя выживаемость согласно Dombrowski et al., клинически и статистически значимо зависела от выполнения хирургического лечения: 82,1% (95%ДИ, 61,8; 92,2) для пациентов, перенесших хирургическое лечение против 60,7% (95%ДИ, 40,6, 75,8%; $p = 0,03$) [74]. EORTC в 2021 году докладывает противоположные результаты: 5-летняя бессобытийная выживаемость зависела от патоморфологической природы (82,3% против 64,6%; $p = 0.02$)[81].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Данная диссертационная работа представлена проверяющим, выборочным исследованием, с неслучайным методом включения единиц согласно критериям соответствия. Исследование имеет преимущественно ретроспективный характер, однако катамнестические данные собирались в ходе динамического проспективного исследования. В исследование включались пациенты (согласно критериям соответствия, составленным на этапе планирования исследования) которые перенесли хирургическое лечение в возрасте от 1 месяца до 18 лет в период с января 2003 г. по сентябрь 2021 г на базе отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ и отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Сбор клинических данных и анамнеза заболевания проводился на основе информационных систем клиник, включающих данные архива стационарных, амбулаторных карт, содержащие данные лучевой инструментальной диагностики, данные лабораторной и иной инструментальной диагностики, протоколов патоморфологических исследований (включая иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования) пациентов. В случае наличия предшествующего обследования и/или лечения в иных стационарах данные анамнеза заболевания собирались согласно данным сопроводительной документации пациентов. В случае предоставления пациентом стекол/блоков биоптата или операционного материала, данные подвергались пересмотру в патоморфологических отделениях НМИЦ ДГОИ и РДКБ. Продолжительность периода катамнестического наблюдения составила не менее одного календарного месяца. Катамнестические данные собирались с помощью анкетирования, телефонного опроса, в ходе динамического наблюдения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

1. Возраст пациента на момент операции менее 18 лет;
2. Наличие образования параменингеальной локализации;
3. Подтвержденный диагноз ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа (ЮАНОЧ) / ювенильной оссифицирующей фибромой (ЮОФ) / фиброзной дисплазии (ФД) / рабдомиосаркомы, согласно данным патоморфологического исследования.

Критерии невключения:

1. Отсутствие хирургического лечения в объеме удаления образования/неопластического процесса (консервативная терапия в отсутствие хирургического лечения);
2. Отсутствие программной терапии пациентов с рабдомиосаркомой по протоколу дизайна групп CWS – CWS guidance, версия 2009.

Критерии досрочного исключения пациентов:

1. Отказ от продолжения участия в исследовании;
2. Отсутствие ключевой информации, необходимой для оценки эффективности проводимого лечения.

2.2 Критерии формирования выборочных совокупностей и распределения пациентов по группам

С целью повышения однородности изучаемых выборок было выделено три основных выборочных совокупности исследования согласно морфологической природе новообразования и источника его развития, а именно

1. **Сосудистые новообразования**, представленные ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа;
2. **Костно-фиброзные неоплазии**, представленные ювенильной оссифицирующей фибромой и фиброзной дисплазией;
3. **Мезенхимальные новообразования**, представленные альвеолярной и эмбриональной рабдомиосаркомой.

Пациенты, включенные в выборочную совокупность, представляющую **сосудистые новообразования**, были распределены по трем группам, в зависимости от степени предоперационной эмболизации сосудов, питающих ювенильную ангиофиброду носоглотки и основания черепа:

1) В **группу А (отсутствие эмболизации, ОЭ)** включались пациенты, которым на предоперационном этапе не проводилась эндоваскулярная окклюзионная эмболизация. Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания нерадикальную попытку удаления ювенильной ангиофиброды включались в группу А только в отсутствие эмболизации на предшествующем этапе лечения. Всем пациентам проводилось эндоскопическое клипирование ВЧА и иных крупных сосудов, питающих новообразование.

2) В **группу Б (неполная эмболизация, НЭ)** были включались пациенты, которым на предоперационном этапе выполнялись диагностическая ангиография и эндоваскулярная окклюзионная эмболизация новообразования, однако при выполнении контрольной ангиографии в ходе эмболизации было выявлено наличие остаточного кровоснабжения ангиофиброды. Наличие в анамнезе заболевания иной попытки эндоваскулярной окклюзионной эмболизации или нерадикальной попытки удаления ЮАНОЧ не влияло на включение пациентов в данную группу в связи с высокой скоростью образования коллатерального кровообращения после проведения эндоваскулярной эмболизации данного новообразования.

3) В **группу В (полная эмболизация, ПЭ)** включались пациенты, у которых по данным контрольной ангиографии после выполнения эндоваскулярной окклюзионной эмболизации на предоперационном этапе отмечалось отсутствие контрастирования сосудистой сети образования. Интраоперационное эндоскопическое клипирование сосудов, питающих ювенильную ангиофиброду, в данной группе не проводилось.

Пациенты, включенные в выборочную совокупность, представляющую **костно-фиброзные неоплазии**, были распределены по трем группам, в зависимости от метода хирургического лечения (хирургического доступа):

1) В группу А (эндоскопическая хирургия) включались пациенты, у которых хирургическое лечение выполнялось исключительно трансназально эндоскопически;

2) В группу Б (комбинированная хирургия) включались пациенты, у которых хирургическое лечение было комбинированным: трансназальным эндоскопическим с элементами открытой хирургии;

3) В группу В (открытая хирургия) включались пациенты, у которых трансназальная эндоскопическая хирургия не была представлена.

Стоит отметить, что при проведении сравнительного анализа показателей, на которые потенциально могла повлиять патоморфологическая природа новообразования (бессобытийная выживаемость пациентов и прочие) применялся дифференциальный подход: данные рассчитывались сепарировано для пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой.

Пациенты с альвеолярной или эмбриональной рабдомиосаркомой, включенные в выборочную совокупность, представляющую **мезенхимальные новообразования**, были также распределены по трем группам, в зависимости от метода хирургического лечения (хирургического доступа):

1) В группу А (эндоскопическая хирургия) включались пациенты, у которых хирургическое лечение выполнялось исключительно трансназально эндоскопически;

2) В группу Б (открытая хирургия) включались пациенты, у которых трансназальная эндоскопическая хирургия не была представлена.

2.3 Методология первичного и предоперационного обследования пациентов в зависимости от нозологии новообразования

Определение объема предоперационного исследования проводилось индивидуально для каждого пациента с учетом данных, полученных при **первичном осмотре пациента в отделении**, включающем:

- 1) Детальный сбор анамнеза заболевания со слов пациента и его законного представителя, а также данных сопроводительной документации;
- 2) Общий соматический осмотр пациента;
- 3) Определение status localis (локального статуса) с помощью внешнего осмотра пациента, проведения пальпации пораженной области, проведения дополнительных исследований, включая определения тяжести затруднения носового дыхания и, при необходимости, консультации иных специалистов (офтальмолог, ортодонт, невролог и т.д.) для определения степени функциональных нарушения и определения дальнейшего плана обследования.

Также всем пациентам проводилось **общеклиническое обследование**, включая рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЭКГ (при необходимости по показаниям кардиолога выполнялось Эхо-КГ), **общеклиническое лабораторное обследование** и **специальное оториноларингологическое обследование**, включающее эндоскопическую риноскопию и/или отоскопию (а также по показаниям – отоэндоскопию с применением ригидных отоэндоскопов с торцевой 0° и косой 30° оптикой). В случае вовлечения в опухолевый процесс верхней челюсти вне зависимости от нозологии новообразования проводилось обследование зубочелюстной системы, которое включало в себя осмотр стоматологом и ортодонтом, которые оценивали состояние зубочелюстной системы, участвовали в планировании резекционного этапа операции и реабилитации, изготавливались диагностические модели.

Алгоритм эндоскопической риноскопии включал: предварительную анемизацию слизистой оболочки с помощью 0,01% раствора оксиматазолина и последующую местную анестезию с помощью 10% раствора лидокаина в виде аэрозоля. Для выполнения риноскопии у пациентов младше 5 лет использовался гибкий фибро-назо-фарингоскоп “ATMOS Score” (Германия) диаметром 2,4 мм, рабочей длиной 30 см, угол зрения 0°, поле обзора 120 °; для пациентов старше 5 лет – прямые эндоскопы фирмы “KARL STORZ” (Германия) диаметром 2,7 мм, рабочей длиной 18 см, угол обзора 0° и 30°. Исследование проводилось в положении пациента лежа.

В зависимости от предполагаемой нозологии новообразования проводился различный объем специального исследования.

Всем пациентам с **ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа** выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением головы по стандартной методике с дальнейшим построением 3D-реконструкций КТ-ангиографии согласно авторской методике Грачева Н.С. и Ворожцова И.Н [30] с целью уточнения топографо-анатомических особенностей новообразования и планирования резекционного этапа операции; на данном этапе также проводилась стратификация новообразования согласно классификации Fisch-Andrews и определение объема образования в см³. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась по показаниям в случаях данных МСКТ, подозрительных в отношении наличия: интракраниального и/или трансдурального распространения новообразования (в случае деструкции костей основания черепа тканями ювенильной ангиофибромы), менингоэнцефалоцеле (в случае наличия костного дефекта основания черепа и/или наличия области снижения пневматизации, примыкающей к основанию черепа); признаков вовлечения сонной артерии в опухолевый процесс. При наличии показаний пациентов консультировали педиатр, невропатолог, эндокринолог, офтальмолог, нейрохирург, а также интервенционный хирург (с последующим проведением диагностической ангиографии и предоперационной окклюзии сосудов, питающих ювенильную ангиофибром). Инициально диагноз «ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа» выставлялся на основании клинических данных (жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра), а также данных инструментальной диагностики: эндоскопических методов исследования, а также данных визуализации МСКТ/МРТ. Патоморфологическое подтверждение инициального диагноза являлось обязательным. В случае выполнения биопсии или нерадикальной попытки удаления новообразования по месту жительства выполнялся пересмотр биоптата или операционного материала. Биопсия данной группы пациентов в условиях НМИЦ ДГОИ не выполнялась.

При подозрении относительно наличия **фиброзной дисплазии** параменингеальной локализации в качестве специальных методов обследования выполнялось: эндоскопическая риноскопия, оценка общего ортопедического статуса для выявления сопутствующих нарушений, МСКТ головы с контрастным усилением по стандартной методике с дальнейшим построением 3D реконструкции для определения анатомо-топографических особенностей и классификации рентгенологической картины, согласно наиболее распространенной классификации J W Friess (1957), описанная Brown EW at al.. Оценка плотности очагов поражения проводилась с использованием открытого программного обеспечения Vidar Dicom Viewer 3.1. Клинические примеры применения данной классификации представлены на рисунке 2.1.

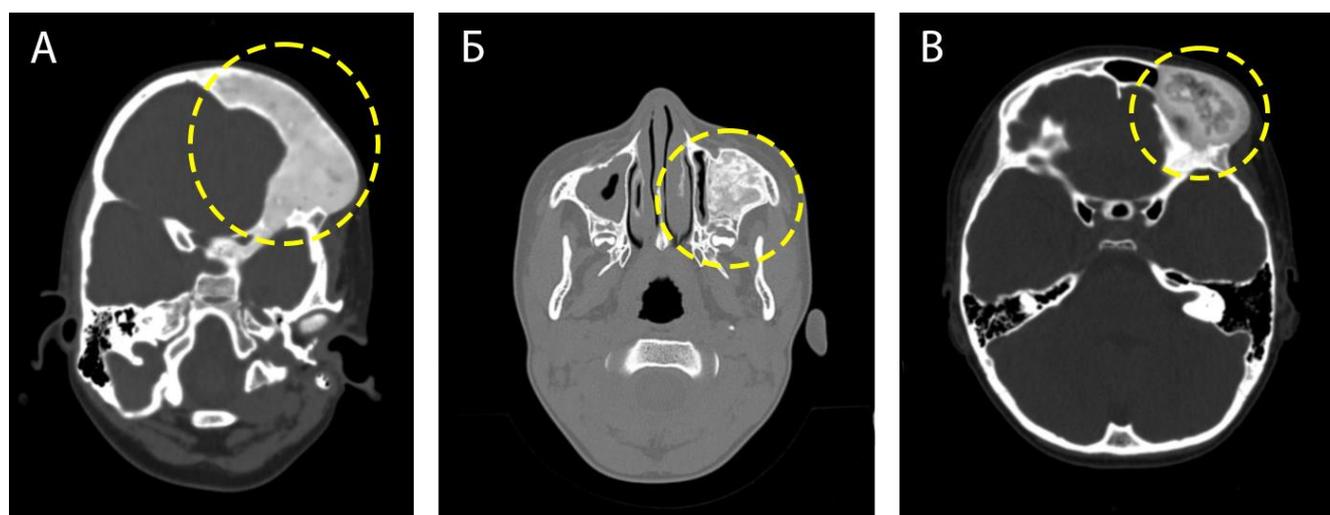


Рисунок 2.1. Пример стратификации случаев фиброзной дисплазии согласно рентгенологической картине

Примечание: А – пейджподобный тип («матовое стекло»); Б – склеротический тип; В – кистозный тип

Для пациентов с подозрением на фиброзную дисплазию показано проведение биопсии или пересмотр имеющихся гистологических препаратов, а также консультация генетика и генетический анализ (мутация гена GNAS) для верификации диагноза. После подтверждения диагноза выбор дальнейшей тактики

лечения зависел от распространенности поражения и возраста пациента на момент обращения.

В случае подозрения на наличие **ювенильной оссифицирующей фибромы** параменингеальной локализации было сходным с диагностическим алгоритмом фиброзной дисплазии. Однако при лучевой диагностике, кроме характерного «матового стекла», ожидалось выявление характерный участок разрежения костной ткани с плотным склеротическим ободком, расцениваемый, как киста с наличием неоднородных включений. Всем пациентам с целью дифференциальной диагностики выполнялось патоморфологическое исследование биоптата с определением мутации гена *GNAS 1* (дифференциальная диагностика фиброзной дисплазии) и мутациями генов *MDM2* и *CDK4* (дифференциальная диагностику с группами сарком).

Пациенты с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации проходили диагностику согласно алгоритму обследования, представленного в протоколе CWS-2009 и клиническим рекомендациям по диагностики сарком мягких тканей.

Так, в качестве особенностей сбора анамнестических данных при выявленной рабдомиосаркоме параменингеальной локализации или подозрения на наличие данной нозологии в случае выявления опухолевого заболевания в семье рекомендовано проведение медико-генетического консультирования для выявления генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности развития опухолевого процесса.

При проведении лабораторной диагностики показано определение скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга), тесты тубулярной реабсорбции; исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики.

Касательно особенностей инструментальной диагностики всем пациентам перед началом лечения рекомендуется выполнение эхокардиографии с определением фракции сердечного выброса для оценки функции сердечно-

сосудистой системы, а также для контроля кардиологической токсичности у пациентов, получающих антрациклины (при наличии снижения фракции выброса левого желудочка требуется консультация кардиолога, рассмотрение вопроса о редукции доз антрациклинов). При первичном обследовании, в процессе противоопухолевого лечения, после окончания лечения рекомендуется регистрация вызванных потенциалов коры головного мозга одной модальности (зрительные, когнитивные, акустические столовые). В качестве метода лучевой диагностики выполняется магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шеи с контрастным усилением пораженной области согласно установленному стандарту изучения мягкотканых сарком с определением топографо-анатомических особенностей опухоли и ее объема, а также исключения интракраниального поражения. Для всех пациентов проводилась 3D-реконструкция с целью планирования резекционного этапа операции, симультанной реконструкции и дальнейшей реабилитации (в планировании принимают участие оперирующий хирург и лечащий врач, оториноларинголог, врач-ортодонт, врач-онколог, специалист лучевой диагностики и иные специалисты в случае необходимости). Всем пациентам также проводилась МСКТ с контрастным усилением органов грудной клетки с целью исключения метастатического поражения. Также оценивались периферические лимфатические узлы с помощью ультразвукового исследования и данных МРТ и МСКТ. С целью исключения метастатического поражения костной ткани проводилась сцинтиграфия костей всего тела.

Биопсия опухолевого образования и метастатического очага с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим (миогенин, MyoD1, десмин, виментин, миоглобин, актин, нейронспецифическая энолаза, S-100, MIC2 и др), исследованием биопсийного (операционного) материала являлись обязательными для всех пациентов. В случае наличия клинических и рентгенологических признаков поражения лимфатических узлов, выполнялась биопсия измененных лимфоузлов с последующим патоморфологическим исследованием биопсийного материала. Выбор ткани и объем биопсии были строго адекватны поставленной

диагностической задаче. При выборе метода забора биопсийного материала следует помнить о высоком риске диссеминации опухолевых клеток. Соотношение объема фиксирующей среды к объему фиксируемого объекта составляло не менее чем 10:1, время фиксации – не менее 12 и не более 48 часов. У пациентов с альвеолярной рабдомиосаркомой выполнялась определение молекулярно-генетического профиля первичной опухоли: реанжировка генов PAX3/PAX7-FOXO1 в результате в результате транслокаций $t(2;13)(q35;q14)$ или $t(1;13)(p36;q14)$ [20] с целью определения прогноза развития заболевания.

Всем пациентам также выполнялась пункция костного мозга из 4-х точек с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма). В случае выявления поражения костного мозга при первичном обследовании перед началом противоопухолевой терапии, после 3 курсов ПХТ, а также после окончания лечения с целью оценки ответа на проведенную терапию и определения санации костного мозга проводилась повторная пункция костного мозга из четырех точек.

Всем пациентам с параменингеальной рабдомиосаркомой в случае наличия эрозий костей основания черепа (по данным КТ), поражения черепных нервов и интракраниального распространения опухоли (по данным КТ/МРТ) проводилась спинномозговая пункция с последующим цитологическим исследованием спинномозговой жидкости на наличие атипичных клеток для исключения метастатического поражения ЦНС

2.4 Методология определения тактики и выполнения хирургического и консервативного лечения в зависимости от нозологии новообразования

Особенности выполнения гемотрансфузии

До 01.01.2021 г. согласно постановлению Правительства РФ от 04.07.2020 N 986, гемотрансфузия проводилась по строгим показаниям согласно Приказу Минздрава РФ от 02.04.2013 г. № 183н, Приказу Минздрава РФ от 25.11.2002 г. № 363 и согласно внутренним протоколам, далее – в соответствии с внутренними протоколами ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Тактика периоперационного гемостаза при хирургическом лечении ювенильной ангиофибromы

Пациента с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа преимущественно проводилась дистальная эндоваскулярная окклюзионная эмболизация: эмболизация дистальных сосудов новообразования с помощью мелкодисперсных частиц (<300 мкм). По показаниям (в случае наличия больших и гигантских ангиофибром) выполнялась комбинированная эмболизация (дистальная эмболизация мелкими частицами <300 мкм и проксимальная эмболизация более крупными частицами >500 мкм). Во всех случаях соблюдался строгий тайминг: продолжительность периода между выполнением эмболизации и резекционным хирургическим этапом составляла не более 24 часов для всех пациентов в отсутствие вмешивающихся факторов (осложнений, ассоциированных с эмболизацией фидерных сосудов ЮАН и ОЧ). В качестве эмболического материала использовались микросферы «EMBOSPHERE» (изготовлены из молекул триакрила, связанных с молекулами желатина) и окклюзионные микроспирали, которые вводились путем суперселективной катетеризации питающего сосуда или сосудов.

Интраоперационное клипирование верхнечелюстной артерии (ВЧА) и иных крупных сосудов, питающих ЮАНОЧ проводилось у всех пациентов в группе А

(отсутствие эмболизации). Клипирование проводилось с помощью клипапplikатора и титановых клипс под эндоскопическим контролем. Алгоритм клипирования питающего сосуда на примере клипирования ВЧА: 1) визуализация целевой половины носа; 2) эндоскопическая медиальная максиллэктомия; 3) удаление слизистой оболочки с поверхности задней стенки верхнечелюстной пазухи; 4) удаление костными щипцами задней стенки верхнечелюстной пазухи; 5) рассечение периоста серповидным скальпелем с целью обнажения содержимого подвисочной ямки; 6) прецизионное выделение верхнечелюстной артерии и ее ветвей; 7) наложение титановых клипс на выделенные сосудистые структуры (лигирование), достижение полного прекращения кровотока; 8) пересечение ВЧА.

В качестве вспомогательной меры достижения интраоперационного гемостаза применялись различные гемостатические материалы: преимущественно матрица Surgiflo, реже пена Surgiflo или Floseal и вата Surgicel Fibrillar, марля Nu-Knit и порошок PerClot, также интраоперационно проводилась внутривенная антрифибринолитическая терапия преимущественно транексамовой кислотой, но применялась и аминокaproновая кислота по показаниям.

С целью достижения адекватного послеоперационного гемостаза в случае невозможности достижения полного интраоперационного гемостаза проводилась тампонада губчатыми тампонами Merocel. Губчатые тампоны удалялись на 1-3 сутки после операции.

Особенности хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа

В связи с относительно малым количеством случаев применения открытого (n=4) и комбинированного (n=6) в исследование были включены только случаи трансназального эндоскопического удаления ювенильной ангиофибromы по Денкеру в условиях эндотрахеальной ингаляционной анестезии.

Резекционный этап операции выполняли, используя ригидные эндоскопы 0°, 30° и 70°, диаметром 2,7 и 4 мм («Karl Storz», Германия). Под эндоскопическим видеоконтролем выполнялась анемизация слизистой оболочки 0,001% раствором

адреналина, нанесенного на марлевую турунду. В место предполагаемого разреза инъекционно под эндоскопическим контролем вводился 0,2% раствор наропина. Удаление ювенильной ангиофибromы выполнялось по показаниям методом «две головы, четыре руки» с помощью инструментов из набора «FESS, Karl Storz» (Германия), электрокоагуляция выполнялась с помощью «AUTOCON 400, Karl Storz» (Германия). При наличии локализации ювенильной ангиофибromы на основании черепа преимущественно применялась компьютер-ассистированная навигационная система (КАНС): Navigation Systems II – Cart (Intellect Cranial Navigation Version 1.1.), производства компании Stryker (США). Применение КАНС в иных случаях считалось нецелесообразным. При удалении ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа выбор доступа и тактики хирургического лечения определялись в зависимости от стадии по Fisch-Andrews и топографо-анатомических особенностей новообразования, определяемых на основании 3D-реконструкций КТ-ангиографии, что позволяло оперирующему хирургу работать в «сухом» поле с постоянным дополнительным визуальным контролем опасных анатомических зон:

1) При **I и II стадии Fisch-Andrews** хирургически доступ обеспечивался со стороны поражения: частичная резекция средней и заднего конца нижней носовых раковин. Последовательно выполнялись гайморотомия, сфенотомия, (в случае наличия распространения в клиновидную пазуху и латеральное углубление) с удалением передней стенки клиновидной пазухи и межпазушной перегородки. Далее инструментально удалялась задняя стенка гайморовой пазухи и обнажалась крылонебная ямка. Инструментально и при помощи электрокоагуляции формировался блок резекции. При значительных размерах опухоли (учитывая доброкачественный характер новообразования) производилось удаление новообразования фрагментированием. Здесь и далее сходная методика описана в диссертационной работе Ворожцова И.Н. [27] в связи с выполнением исследования на базе одного отделения;

2) При **IIIa-IIIb стадии по Fisch-Andrews** выполнялась медиальная максиллэктомия с резекцией заднего отдела перегородки носа с целью обеспечения

биназального доступа для манипуляций в четыре руки, удалением задней стенки гайморовой пазухи и частичной резекцией заднего края скулового отростка верхней челюсти [27];

3) При **IVa стадии по Fisch-Andrews** применялся биназальный гемитрансмаксиллярный трансптеригоидный доступ [27]

4) Симультанная реконструкция применялась в случае закрытия ликворных фистул с помощью формирования «сэндвич»-лоскута. Клинически незначимые дефекты укрывались гемостатическим материалом.

Особенности хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий

Тактика консервативной терапии в комбинированном хирургическом лечении фиброзной дисплазии

В случае наличия фиброзной дисплазии **консервативная терапия** бифосфанатами (1 мг/кг алендроновой кислоты per os 1 раз в неделю в течение не менее 6 мес.) проводилась по строгим показаниям: до окончания полового созревания и стабилизации роста при моноосальной форме фиброзной дисплазии, а также при полиосальной форме фиброзной дисплазии в случае невозможности ремоделирующей резекции очага до окончания стабилизации роста. В связи с влиянием на кальций-фосфорный обмен данной группы препаратов и риске развития вторичного гиперпаратиреоза, во время терапии пациенты принимали препараты кальция и колекальциферола под контролем концентрации витамина Д, общего кальция с поправкой на альбумин и фосфора. Контроль эффективности терапии отслеживался по купированию жалоб, оценке объемов и плотности очагов поражения при катamnестическом наблюдении.

Тактика хирургического лечения фиброзной дисплазии и ювенильной оссифицирующей фибромы

Основными показаниями к проведению хирургической ремоделирующей резекции/радикального удаления фиброзной дисплазии являлись: наличие

выраженной нарастающей деформации черепа и/или прогрессирующее нарушение носового дыхания. Планирование операции, а также выбор типа реконструктивного материала в зависимости от зоны и протяженности поражения, проводилось с помощью программного CAD/CAM пространства RadiAnt DICOM Viewer 2020.1. Для создания физических анатомических моделей, применялась стереолитография (stereolithography, SL) – форма технологии 3D-печати послойным способом с использованием фотохимических процессов.

Процесс изготовления стереолитографической модели включал в себя 3 этапа:

- 1) создание компьютерного образа объекта;
- 2) этап формирования и коррекции электронного шаблона модели;
- 3) изготовка стереолитографических моделей.

При поражении околоносовых пазух носа, а также при трансназальном эндоскопическом удалении преимущественно применялся доступ по Денкеру, при проведении комбинированного или открытого хирургического вмешательства – по Муру или Колдуэлл-Люку (внутриротовой). При поражении свода черепа и орбиты в случае комбинированного или открытого хирургического вмешательства применялся преимущественно бикоронарный разрез и трансназальный эндоскопический доступ.

При проведении хирургического лечения **фиброзной дисплазии**, при проведении макроскопической оценки, пораженный очаг всегда имел буро-фиолетовый окрас с размытыми периферическим границами, а по плотности соответствовал «мокрому сахарному песку» («сахарная косточка»), в связи с чем, для достижения радикальности, всегда проверялись края резекции кюретажной ложкой или распатором для оценки плотности края резекции. При определении объема хирургического лечения руководствовались принципами функционально-щадящей хирургии. Выполнение обширных резекций проводилось по строгим показаниям: при наличии грубо деформирующих опухолевых масс.

В связи с высокой склонностью **ювенильной оссифицирующей фибромы** к упорно рецидивирующему течению тактику хирургического лечения определяло

необходимость радикального хирургического лечения с учетом адекватности объема проводимой резекции. В случае наличия пострезекционного дефекта основания черепа вне зависимости от хирургического доступа проводилась пластика дефекта аутоканями. При вовлечении в опухолевый процесс стенки орбиты проводилась пластика дефекта титановой сеткой. При поражении верхней челюсти проводилась резекция зоны поражения с последующей пластикой передней стенки верхнечелюстной пазухи титановой сеткой или пластиной/минипластинами/васкуляризованным малоберцовым костно-мышечно-кожным лоскутом. При поражении лобной и решетчатой костей лечение также заключалось в проведении резекции пораженного фрагмента, материал замещения подбирался индивидуально на этапе планирования резекционного этапа.

Трансназальное хирургическое лечение проводилось с помощью набора «FESS, Karl Storz» (Германия), электрокоагуляция выполнялась с помощью «AUTOCON 400, Karl Storz» (Германия). По показаниям применялась компьютер-ассистированная навигационная система (КАНС): Navigation Systems II – Cart (Intellect Cranial Navigation Version 1.1.). При проведении комбинированного и открытого хирургического вмешательства с целью прецизионного выделения сосудистых и невралжных структур применялся микрохирургический инструментарий, операционный микроскоп Leica M530 OHX, Leica Microsystems (Германия) или ZEISS OPMI Pentero, Carl Zeiss Meditec AG (Германия)..

Планирование операции, а также выбор типа реконструктивного материала в зависимости от зоны и протяженности поражения, проводилось с помощью программного CAD/CAM пространства RadiAnt DICOM Viewer 2020.1 для создания физических анатомических моделей, применялась стереолитография (stereolithography, SL) – форма технологии 3D-печати послойным способом с использованием фотохимических процессов.

Особенности определения тактики терапии пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации

Тактика определения объема химиолучевой терапии и локального контроля при наличии рабдомиосаркомы параменингеальной локализации была представлена риск-адаптированной системой: до начала специфической терапии проводился анализ факторов риска и стратификация пациентов по группам риска, которые определяли дальнейшую тактику лечения. Для стратификации пациентов на группы риска применялись критерии, разработанные в рамках протокола CWS-2009 совместной исследовательской группой в составе Немецкой группы по лечению сарком мягких тканей (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe – CWS) Немецкого общества детской онкологии и гематологии (Group for Pediatric Oncology and Hematology – GPOH) и Европейской группой по оптимизации лечения сарком мягких тканей у детей (European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group – EPSSG).

В качестве прогностически неблагоприятных факторов при стратификации пациентов на группы принимались:

- 1) Патоморфологическая природа новообразования (альвеолярная РМС);
- 2) Локализация (параменингеальная локализация);
- 3) Статус регионарных лимфатических узлов (поражение регионарных лимфоузлов);
- 4) Размер новообразования и возраст пациента (размер опухоли > 5 см в месте наибольшего измерения и/или возраст ≥ 10 лет).

Кроме того, при стратификации пациентов на группы риска применялась система постоперационного стадирования Межгруппового исследования по рабдомиосаркоме (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study – IRS):

- 1) I стадия – Полное удаление опухоли (R0);
- 2) II Микроскопическая остаточная опухоль (R1);
- 3) III Макроскопическая остаточная опухоль (R2).

Алгоритм стратификации пациентов с рабдомиосаркомой по группам риска представлен в приложении, в таблице 1.

В случае отсутствия инициальных отдаленных метастазов пациенты с рабдомиосаркомой получали терапию в зависимости от группы риска (представлены в приложении в таблице 1). Пациенты с инициальными метастазами получали терапии согласно соответствующему протоколу с последующей метрономной терапией (МТ). Объем полихимиотерапии (ПХТ) включал следующие комбинации химиопрепаратов, эффективных в отношении РМС [20, 77]:

- 1) **Группа низкого риска** получала терапию по схеме VA (винкристин, актиномицин Д),
- 2) **Группы стандартного и высокого риска** – по схеме IVA (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д),
- 3) **Группы очень высокого риска** – по схеме IVAD (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, доксорубицин)
- 4) **Пациенты группы с инициальными метастазами** получали терапию по схеме CEVAIE (карбоплатин, эпирубицин, винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, этопозид) с последующей МТ по схеме O-TI/E (трофосфамид, идарубицин, этопозид) вплоть до 2015 года. С начала 2015 г. схема МТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была изменена на комбинацию химиопрепаратов винорельбин/циклофосфамид, применяющейся в протоколах Европейской группы по оптимизации лечения СМТ у детей [20] и обладающей лучшей переносимостью.

Локальный контроль объем локального контроля определялся индивидуально для каждого пациента и был представлен адекватным объемом хирургического лечения опухоли или комбинацию лучевой терапии и хирургического лечения. В случае невозможности выполнения инициального хирургического вмешательства в объеме R0-резекции выполнялась эксцизионная биопсия с целью верификации патоморфологической природы новообразования, стратификации пациента и определения дальнейшей риск-адаптированной программной терапией с последующим рассмотрением возможности выполнения отсроченного оперативного вмешательства (second-look операции), при этом при

планировании объема операции учитывалось, что она не должна носить калечащий характер.

Сроки, объем и дозы ЛТ определяли результатами контрольного обследования после 3 курсов ПХТ, а также возрастом пациента. Предписанные протоколом дозы ЛТ для пациентов старше 3 лет в зависимости от локализации указаны в приложении в таблице 2. У детей в возрасте младше 3 лет решение о проведении локальной ЛТ принималось в рамках консилиума специалистов [20, 77]. Лучевую терапию на область пораженного регионарного лимфатического коллектора проводили вне зависимости от гистологии и ответа на полихимиотерапию. При радикальном иссечении пораженных лимфатических узлов лучевую терапию на область регионарного коллектора не проводили [20, 77].

Особенности определения тактики хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации

Локальный контроль, т.е. местное воздействие на опухоль и зону ее первичной локализации, является ключевым элементом терапии пациентов с РМС вне зависимости от стадии и группы риска [20]. Анатомически сложная локализация первичной опухоли при ПМ РМС обуславливает в большинстве случаев невозможность проведения адекватного хирургического лечения на этапе первичной диагностики в объеме R0-резекции. Кроме того, 50% случаев РМС головы и шеи имеют на инициальном этапе локально распространенный опухолевый процесс с инвазией в прилежащие органы и ткани [25]. Поэтому в случаях опухолей, хирургическое удаление которых на инициальном этапе не может быть радикальным и может нести калечащий характер или имеет высокий риск неврологических осложнений, проведение ПХТ было предпочтительнее.

Так, хирургическое лечение преимущественно выполнялось после проведения неoadъювантной ПХТ, проводимой по показаниям. У пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей желательно избегать инициальной операции с наличием микроскопически определяемой остаточной

опухоли (R1). Это позволяет проводить оценку ответа на 3 курса химиотерапии на 9 неделе лечения и является дополнительным фактором, позволяющим стратифицировать пациентов для проведения локального контроля опухоли (лучевая терапия, отсроченная операция, вид послеоперационной химиотерапии).

Планирование операции, а также выбор типа реконструктивного материала в зависимости от зоны и протяженности поражения, проводились с помощью построения 3D-реконструкции и печати SL-моделей с участием оперирующего хирурга, врача-онколога, специалистов лучевой диагностики, при необходимости – ортодонта и нейрохирурга. Предпочтение отдавалось попытке радикального хирургического лечения с облигатным забором краев резекции, однако в случае невозможности радикального хирургического лечения в отсутствие калечащей операции предпочтение отдавалось функционально-щадящему объему удаления рабдомиосаркомы с проведением последующей химиолучевой терапии.

В случае возможности выполнения эндоскопического трансназального удаления новообразования, предпочтение отдавалось данному методу. Трансназальное хирургическое лечение проводилось с помощью набора «FESS, Karl Storz» (Германия), электрокоагуляция выполнялась с помощью «AUTOCON 400, Karl Storz» (Германия). По показаниям применялась компьютер-ассистированная навигационная система (КАНС): Navigation Systems II – Cart (Intellect Cranial Navigation Version 1.1.). При проведении открытого хирургического вмешательства с целью прецизионного выделения анатомических структур, наложения сосудистых анастомозов применялся микрохирургический инструментарий, бинокулярные лупы, операционный микроскоп Leica M530 OHX, Leica Microsystems (Германия) или ZEISS OPMI Pentero, Carl Zeiss Meditec AG (Германия).

Тактика выбора способа реконструкции пострезекционного дефекта челюстно-лицевой области и свода черепа

Выбор материала и способа реконструкции зависел от топографо-анатомических особенностей новообразования и пострезекционного дефекта,

возраста пациента и протяженности дефекта. В зависимости от зоны поражения, согласно зональной значимости для эстетического результата хирургического лечения, использовался дифференцированный подход в выборе материала для замещения пострезекционного дефекта.

Пациентов с обширными (более 3 см) и/или полнослойными пострезекционными дефектами, при которых невозможно осуществить пластику дефекта местными тканями, разделяли на 2 группы в зависимости от возраста пациента:

1) Дети в возрасте 3-5 лет (отложенная реконструкция свободным васкуляризированным лоскутом). В данной группе в качестве первого этапа лечения симультанно с удалением новообразования устанавливались трансплантаты из титановых пластин. Через 6 месяцев, на втором этапе лечения при отсутствии продолженного роста новообразования титановая пластина заменялась на индивидуально изготовленный трансплантат из карбопола. На третьем этапе после достижения необходимого размера малой берцовой кости /подвздошной кости/ребра производилось замещение пострезекционного дефекта свободным васкуляризированным костно-мышечно-кожным лоскутом.

2) Вторая группа (6 – 18 лет). В данной группе проводилась симультанная реконструкция свободным васкуляризированным аутооттрансплантатом (в случае наличия адекватного сосудистого доступа).

В случае наличия краевого пострезекционного дефекта или протяженности дефекта менее 3-4 см в условиях отсутствия полнослойного пострезекционного дефекта, при котором невозможно выполнить пластику дефекта местными тканями, а также в случае отсутствия адекватного сосудистого доступа (в связи с анатомическими особенностями пациента или ввиду наличия предшествующих) выполнялась пластика дефекта местными тканями и/или искусственными материалами (титановые сетки, полиэфирэфиркетонные РЕЕК пластины, биорезобтируемые пластины и пр.).

2.5 Критерии оценки ответа на проводимую терапию

Критерии оценки радикальности хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа. Оценка эффективности послеоперационной реабилитации

В послеоперационном периоде (на 1-2 послеоперационные сутки) всем пациентам с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа была выполнена контрольная МСКТ с контрастным усилением и построением 3D-реконструкций КТ ангиограмм с целью определения радикальности хирургического лечения. При наличии на 3D-реконструкциях на участке предшествующего расположения ЮАНОЧ четко контурированного конгломерата, окрашенного с такой же интенсивностью, как и артерии, данный конгломерат принимали за остаточный компонент ангиофибромы, а операцию считали выполненной нерадикально. При отсутствии данных за наличие подобного конгломерата операцию считали выполненной радикально. В случае наличия остаточного компонента клинически значимого размера проводилось повторное хирургическое вмешательство с целью удаления остаточного компонента. В случае наличия клинически незначимого остаточного компонента проводилось динамическое наблюдение пациента (в случае наличия продолженного роста проводилась повторная операция с целью удаления остаточного компонента).

Пациенты выписывались под наблюдение врача-оториноларинголога и врача-педиатра по месту жительства. Всем пациентам было рекомендовано выполнение контрольной МСКТ головы с контрастным усилением через 6 месяцев после операции, далее – не реже 1 раза в год в течение трех лет. Данные передавались по защищенному каналу связи в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для оценки состояния пациентов в динамике.

Для оценки носового дыхания использовалось анкетирование согласно опроснику NOSE AAO-HNS Foundation (2002) всем пациентам ≥ 5 лет. В случае возраста пациента <5 лет, анкету заполнял законный представитель пациента на основе ответов самого пациента. После сбора данных полученные анкеты

обрабатывались вручную, а результаты подсчитывались с помощью программного обеспечения EXCEL согласно рекомендациям ААО-HNS. Интерпретация результатов включала: 1) 0-25 баллов оценивались в качестве комфортного носового дыхания; 2) 26-50 баллов интерпретировались в качестве затрудненного носового дыхания; 3) наличие 51-100 баллов оценивалось в качестве плохого или полного отсутствия носового дыхания. Оценка качества носового дыхания проводилась преимущественно через 1 месяц после операции путем анкетирования согласно опроснику NOSE (представлен в приложении 1). Полученные результаты сравнивались с данными, полученными на предоперационном этапе.

Субъективная оценка качества жизни пациентов после операции проводилась через 1 месяц после операции путем анкетирования согласно опроснику SF-36 (представлен в приложении 2). Полученные результаты сравнивались с данными, полученными на предоперационном этапе.

Критерии оценки радикальности хирургического лечения фиброзной дисплазии и ювенильной оссифицирующей фибромы. Оценка эффективности послеоперационной реабилитации

В случае наличия **фиброзной дисплазии** параменингеальной локализации на 1-2 сутки после операции выполнялась МСКТ головы с контрастным усилением и построением 3D-реконструкции с использованием ширины окна плотности тканей от 80 до 800 HU, что позволяло чётко отделить измененные ткани от здоровых и определить радикальность хирургического лечения. В случае отсутствия данных за наличие измененных тканей операция оценивалась, как радикальная. В случае нерадикального хирургического вмешательства или ремоделирующей операции проводилось динамическое наблюдение пациента. Пациенты выписывались под наблюдение врача-оториноларинголога, врача-челюстно-лицевого хирурга и врача-педиатра по месту жительства. Всем пациентам было рекомендовано выполнение контрольной МСКТ головы с контрастным усилением через 12, 24, 48, 60 месяцев после операции. В случае

выполнения МСКТ вне РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова данные передавались по защищенному каналу связи в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова для оценки состояния пациентов в динамике с построением 3D-реконструкции. В случае проведения консервативной терапии бисфосфонатами контроль эффективности терапии отслеживался динамически согласно степени купирования жалоб пациента, оценки объемов и плотности очагов поражения при катamnестическом наблюдении.

Пациентам с **ювенильной оссифицирующей фибромой** также выполнялась МСКТ с контрастным усилением на 1-3 сутки после операции для оценки радикальности выполненного хирургического лечения. В случае клинически незначительного объема остаточного компонента пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение: консультация профильных специалистов на 3, 6, 9, 12 месяцев после операции, на 2 - 4-й годы после лечения – не менее 1 раза в 6 месяцев, на 5-й и последующие годы после лечения – не менее 1 раза в год для контроля развития рецидива/продолженного роста. МСКТ с контрастным усилением головы рекомендовалось проводить не реже 1 раза в 6 месяцев в 1-й год после операции, далее – не реже 1 раза в год. Данные обследования направлялись в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по защищенным каналам связи.

Субъективная оценка качества жизни пациентов после операции проводилась через 1 месяц после операции путем анкетирования согласно опроснику SF-36.

Субъективная оценка эстетического результата реконструкции при хирургическом лечении фиброзной дисплазии проводилось путем анкетирования через 6 месяцев после операции согласно шкале-опроснику GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale).

Критерии оценки радикальности хирургического лечения рабдомиосаркомы.

Критерии оценки ответа на проводимую терапию. Оценка эффективности послеоперационной реабилитации

Радикальность хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации оценивалась при проведении патоморфологического исследования операционного материала: при проведении резекционного этапа операции облигатно проводился отступ на потенциально здоровые ткани с целью исключения выполнения R1 резекции, края резекции отправлялись на патоморфологическое исследование с целью оценки радикальности проводимого лечения. На основе патоморфологического исследования выполнялась стратификация пациентов согласно системе постоперационного стадирования IRS. На основе стратификации пациента на группы проводилось решение о тактике дальнейшей терапии.

Критерии оценки ответа на проводимую терапию рабдомиосаркомы представлены в таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1 – Критерии оценки ответа на проводимую терапию у пациентов с рабдомиосаркомой

| Ответ | Критерии |
|--------------------------|---|
| Полный ответ | Полное исчезновение всех видимых признаков опухоли |
| Очень хороший | частичный ответ >90% уменьшение объема опухоли |
| Частичный | ответ >66% уменьшение объема опухоли |
| Незначительный частичный | ответ <66%, но >33% уменьшение объема опухоли |
| Стабилизация | <33% уменьшение объема опухоли |
| Прогрессирование | ≥ 33% увеличение объема опухоли <i>или</i> появление новых очагов |

2.6 Особенности послеоперационной реабилитации пациентов

Вне зависимости от нозологии параменингеального новообразования на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также при необходимости сопроводительная терапия

для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента, в зависимости от коморбидной патологии и осложнений основной терапии

Реабилитация пациента включала в себя комплекс мероприятий, направленных на восстановление хорошего самочувствия и трудоспособности пациента (восстановительная реабилитация), а также повышение качества его жизни, социальную адаптацию и максимально возможное продление жизни с избавлением от боли (паллиативная реабилитация).

Курс реабилитационных мероприятий разрабатывается индивидуально, с учетом состояния пациента, его функциональных возможностей и мотивации. В программе реабилитации пациента принимала участия мультидисциплинарная команда специалистов в зависимости от целей и задач реабилитации.

Ортодонтическая реабилитация

Задачи послеоперационной ортодонтической реабилитации зависели от объема резекции, вида трансплантата, а также возраста пациента.

Первой группе пациентов (3-5 лет) требовались:

- 1) Иммобилизация – стабилизация нижней челюсти в положение центральной окклюзии и недопущение ее смещения в сторону функционально более сильной жевательной мускулатуры
- 2) Кредотвращение патологического давления мягких тканей, приводящих к деформации зубных рядов;
- 3) Коррекция межокклюзионных взаимоотношений зубных рядов верхней и нижней челюстей;
- 4) Стимуляция роста челюстей при помощи ортодонтических аппаратов с целью поддержания правильного соотношения челюстей и сохранения симметрии лица;
- 5) Восстановление жевательной функции через формирование нового двигательного паттерна (на уровне жевательного аппарата и ЦНС).

Вторая группа пациентов в возрасте 6–18 лет с васкулизированным костным лоскутом обладало значимым преимуществом, связанным с аутотрансплантатом:

возможности роста аутотрансплантата и раннего протезирования (дентальной имплантации) на месте отсутствующих зубов. Несмотря на наличие данные преимуществом требовалось не только соблюдение задач ортодонтической реабилитации, описанных в первой группе, но и решение дополнительных задач:

- 1) Формирование преддверия полости рта с последующим протезированием;
- 2) Использование дистракторов для увеличения как горизонтальных, так и вертикальных размеров нижней челюсти в области трансплантата;
- 3) Стимулирование формирования полноценных зубоальвеолярных дуг.

Данные задачи решались в ходе командного взаимодействия оперирующего хирурга, врача-онколога, врача-ортодонта специалистов лучевой диагностики, начиная с этапа планирования резекционного этапа операции и заканчивая ранней и последующей ортодонтической реабилитации, что позволяло предупредить развитие эстетических и функциональных дефектов у пациентов с обширными пострезекционными дефектами с вовлечением зубочелюстной системы.

2.7 Статистические методы анализа данных

Процедура первичного сбора, обработки и кодирования данных проводилась с помощью программы для работы с электронными таблицами EXCEL. Процедуры описательного и доказательного анализа данных, вывод результатов в табличном и графическом виде проводились преимущественно с помощью статистического пакета SPSS IBM Statistic V.26, а также с помощью STATA/MP 13.0.

Проверка соблюдения условий применения статистических критериев проводилась с помощью SPSS IBM Statistic V.26, а также с помощью STATA/MP 13.0. Перед проведением сравнительного анализа количественного типа данных, проводилась комплексная оценка распределения данных, включающая статистический критерий Shapiro-Wilk W normality test, оценивались коэффициенты асимметрии (skewness) и эксцесса (kurtosis), а также проводилась графическая проверка подчинения данных закону нормального распределения (гистограммы и квантильные диаграммы Q-Q plots).

За традиционный уровень значимости исследования было принято 0,05, при сравнении трех и более групп по показаниям применялась поправка Бонферрони (Bonferroni) с целью коррекции ошибки I рода, согласно которой при сравнении попарно трех групп за критический уровень значимости различий принималась величина 0,017. Данная поправка принималась с осторожностью при сравнении относительно малых групп в связи с возможным уменьшением статистической мощности критерия и повышению вероятности ошибки II типа в условиях малых групп.

Для определения адекватных статистических критериев во всех случаях проводилась комплексная проверка на нормальность распределения и соблюдение необходимых условий применения статистического метода:

1) **Для проверки гипотезы о равенстве средних** применялся однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), по показаниям – критерии Welch и Brown-Forsythe. Для проведения апостериорного сравнения (в случае наличия статистически значимых различий) применялись по показаниям: критерии REGWQ (Ryan, Einot, Gabriel, Welsh Q-критерий), GT-2 критерий Хохберга (Hochberg's GT-2 test), а также критерии Games-Howel и критерий Даннетта ((Dunnett's test);

2) **Для проверки гипотез о наличии статистической связи количественных данных в случае их ненормального распределения** применялись непараметрические критерии: Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) и Краскела-Уоллиса, критерий Вилкококсона и критерий Фридмана;

3) **Определения факторов риска и возможных конфаундеров**, 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;

4) **Для проверки гипотез о наличии статистической связи между номинальными (категориальными) переменными**, а также оценки силы и направления взаимосвязи между этими переменными, применялись критерий χ^2

Пирсона с поправкой на правдоподобие (χ^2 likelihood-ratio test), а также точный двусторонний критерий Фишера (Fisher's exact test 2-sided);

5) В качестве **количественной оценки вероятности исхода, связанной с наличием фактора риска**, выполнялся расчет относительных рисков (Relative Risk, RR) и/или отношения шансов (Odds Ratio, OR);

6) Для оценки **фактического влияния изучаемого фактора риска на переменную исхода** в качестве метода устранения систематических различий сравниваемых групп применялась процедура сопоставления оценок склонностей (propensity score matching, PSM) с проведением дополнительной балансировки по всем ковариантам (независимым переменным), а также Z-оценки для сравнения полученных величин.

2.8 Фармакоэкономический анализ

Оценка эффективности

Согласно классификации критериев эффективности и условий применения различных критериев, был выбран интегральный показатель конечной точки IV группы - годы жизни с поправкой на качество (qualityadjusted life-year, QALY), являющийся в настоящее время наиболее универсальным показателем для оценки эффективности применяемого метода лечения. В качестве основного преимущества QALY перед другими критериями эффективности стоит отметить возможность учета как количественной, так и качественной составляющих жизни (в отличие от таких критериев, как сохраненные годы жизни), что стало одним из определяющих факторов выбора данного критерия.

Математически QALY выражается:

$$QALY = Ut * T,$$

где *QALY* – показывает год качественной жизни; *Ut* – значение полезности; *T* – времени пребывания пациента в данном состоянии. При этом *QALY* отражает качество жизни пациента и выражается весовым коэффициентом от 0 до 1 (где 1 - эквивалентно совершенному здоровью, а 0 – смерти).

Оценка качества жизни пациентов происходила при помощи анкетирования согласно опроснику SF-36, проводимому за 2 дня до лечения и через 1 месяц после лечения. Однако, в связи с тем, что результаты опросника SF-36 напрямую не могут быть использованы для выполнения фармакоэкономической оценки, в связи с тем, что SF-36 является невалидированным к QALY опросником, нами было произведено мапирование (конвертирование) полученных значений шкал и показателей SF-36 в переменные валидированной к QALY шкалы оценки здоровья - EQ-5D.

Анализ «затрат»

В связи с тем, что в исследование включались пациенты, перенесшие хирургическое лечение только на уровне одного стационара, учитывались такие *прямые затраты*, как

- 1) расходы на содержание пациента в лечебном учреждении;
- 2) стоимость профессиональных медицинских услуг (плата за врачебные консультации, а также оплата рабочего времени врачей или медицинских сестер);
- 3) стоимость ЛП и изделий медицинского назначения;
- 4) стоимость лабораторного и инструментального обследования;
- 5) стоимость медицинских процедур и профилактических программ (таких, как хирургические операции, реабилитационные мероприятия и манипуляции, санитарно-противоэпидемические программы по борьбе с конкретными нозологиями);
- б) плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств.

Стоимость прямых затрат рассчитывалась на основе фиксированных затрат по статьям сметы расходов, установленных для ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России в год лечения пациента.

Из *непрямых затрат* учитывались оплата больничного листа нетрудоспособности по уходу за ребенком. При этом, если законный представитель пациента, находящийся в отпуске по уходу за ребенком, не мог предоставить

выписку об оплате больничного листа, стоимость его оплаты вычислялась из уровня МРОТ и времени нахождения в стационаре на лечении в год прохождения терапии.

Анализ «затраты-эффективность»

Частным случаем анализа «затраты-эффективность» является анализ «затраты-полезность», при котором в качестве критерия эффективности используется показатель QALY.

Коэффициент «затраты-полезность» (cost-utility ratio, CUR) – является результирующим коэффициентом фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» (cost-utility analysis, CUA), численно описывающий общие затраты на проведенное лечение и достигнутую эффективность, который в случае отсутствия остаточного компонента или рецидива может быть интерпретирован, как вся стоимость хирургического лечения ЮАН и ОЧ

При проведении фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» (cost-utility analysis, CUA), коэффициент «затраты-полезность» (cost-utility ratio, CUR) был рассчитан по формуле

$$CUR = Cost/Ef,$$

где *CUR* – коэффициент «затраты-полезность», который показывает стоимость единицы полезности; *Cost* – общие затраты (прямые и непрямые) на сравниваемую схему лечения (руб.); *Ef* – клиническая эффективность метода лечения, выраженная в соответствующих единицах (в качестве Ef использовался показатель QALY).

В случае обнаружения в ходе исследования статистически значимых различий в эффективности различных методов лечения (с предоперационной эмболизацией или без нее) и различий стоимости проводимого лечения, было запланировано проведение инкрементального (пошагового) анализа с целью вычисления стоимости дополнительной единицы эффективности на более

эффективном методе лечения. Для осуществления инкрементального анализа было запланировано использование **инкрементального коэффициента «затраты-полезность» (incremental cost-utility ratio, ICUR)**, который рассчитывается по формуле:

$$ICUR = (Cost_1 - Cost_2)/(Ef_1 - Ef_2),$$

где **Cost₁**, **Cost₂** – затраты, ассоциированные со сравниваемыми альтернативными методами лечения; **Ef₁**, **Ef₂** – эффективность, предоставляемая сравниваемыми альтернативными методами лечения (в случае нашего исследования в качестве *U_t* использовался показатель QALY).

Анализ минимизации затрат

В случае отсутствия статистически значимых различий эффективности сравниваемых методов лечения, было запланировано применение **анализа минимизации затрат (cost-minimization analysis, CMA)**, рассчитываемого по формуле

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где **CMA** – разница затрат сравниваемых методов лечения; **DC₁** – прямые затраты при 1-м методе лечения; **DC₂** – прямые затраты при 2-м методе лечения.

Порог готовности платить

Анализ **«порога готовности платить» (willingness-to-pay threshold, WTP)** представляет собой вспомогательный инструмент фармакоэкономического анализа, позволяющий определить финансовую приемлемость изучаемого метода лечения для конкретной системы здравоохранения, т.е. для условий здравоохранения РФ в рамках данного исследования.

Данный показатель рассчитывается согласно формуле

WTP = 3 * GDPpc, где **WTP (Willingness-to-pay threshold)** – порог готовности платить, руб.; **GDPpc (gross domestic product per capita)** – ВВП на душу населения, руб .

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГРУППА СОСУДИСТЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

3.1 Объекты исследования

Блок-схема дизайна исследования, описывающая процедуру формирования выборочной совокупности пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа, представляющей сосудистые новообразования параменингеальной локализации, отображена на рисунке 3.1.1.



Рисунок 3.1.1. Блок-схема дизайна исследования: группа сосудистых образований

*Примечание: *Причина № 1 – отсутствие данных по ключевым исходам,*

***Причина № 2 – отказ от участия в исследовании.*

В период с июля 2013 года по сентябрь 2021 года на базе отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ проходили хирургическое лечение 154 пациента с патоморфологически верифицированным диагнозом «ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа». Все пациенты были оценены с точки зрения критериев включения и невключения: 10 пациентов не было включено в исследование в связи с наличием открытого или комбинированного хирургического доступа, при этом 5 пациентов было исключено из исследования в связи с отсутствием данных по ключевым исходам или отказом от участия в исследовании. Таким образом, 139 пациентов завершили исследование.

Все пациенты, включенные (N=144) и завершившие (N=139) исследование, были распределены по группам в зависимости от объема предоперационного гемостаза:

1) В группу А (**отсутствие эмболизации, ОЭ**) изначально был включен 31 пациент, которым на предоперационном этапе не проводилась эндоваскулярная окклюзионная эмболизация. Исследование завершило 30 пациентов (данные представлены на рисунке 3.1.1), из них первичными были 73,3% (n=22) пациента. Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания нерадикальную попытку удаления ювенильной ангиофибромы (n=8) включались в группу А только в отсутствие эмболизации на предшествующем этапе лечения. В данной группе исследования диагностическая ангиография выполнялась только 6,7% (n=2) пациентам. Всем пациентам проводилось эндоскопическое клипирование ВЧА и иных крупных сосудов, питающих новообразование.

2) В группу Б (**неполная эмболизация, НЭ**) изначально было включено 56 пациентов, которым на предоперационном этапе выполнялись диагностическая ангиография и эндоваскулярная окклюзионная эмболизация новообразования, однако при выполнении контрольной ангиографии в ходе эмболизации было выявлено наличие остаточного кровоснабжения ангиофибромы. Завершили

исследование 54 пациента (данные представлены на рисунке 3.1.1), из них первичными были 91,7% (n=49) пациента.

3) В группу В (полная эмболизация, ПЭ) изначально было включено 57 пациентов, у которых по данным контрольной ангиографии после выполнения эндоваскулярной окклюзионной эмболизации на предоперационном этапе отмечалось отсутствие контрастирования сосудистой сети образования. Согласно данным, представленным на рисунке 3.1.1, 55 пациентов завершили исследование, из них первичными были 81,8% (n=45) пациентов. Интраоперационное эндоскопическое клипирование сосудов, питающих ювенильную ангиофибром, в данной группе не проводилось.

3.2 Сравнительная характеристика предоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа

В таблице 3.2.1 представлена сравнительная характеристика анамнеза заболевания и клинической картины пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа на предоперационном этапе.

Согласно данным, представленным в таблице 3.2.1, отсутствовали статистически значимые различия возраста, длительности постановки наблюдения, субъективной оценки дыхания, частоты биопсии, попытки полипотомии и нерадикального хирургического лечения между изучаемыми группами пациентов.

Однако стоит отметить, что в группе Б (неполная эмболизация) представлена большая доля первичных пациентов (90,7% против 73,3% и 81,8% соответственно), а также пациентов, у которых была выполнена биопсия (24,1% против 13,3% и 16,4%) чем в группах А (отсутствие эмболизации) и В (полная эмболизация).

Таблица 3.2.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки анамнестических данных и степени затруднения дыхания у пациентов с ювенильной ангиофибромой на предоперационном этапе

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Групп В (n=55) | |
| Возраст пациента, в годах Ме (Q1; Q3; min-max) | 13,5 (11,0;14,3; 10,0-17,9) | 14,0 (12,0;15,0; 8,0-72,0) | 14,0 (12,0;16,0; 8,0-17,9) | H-test = 1,583 p=0,453 |
| Длительность наблюдения ¹ , в мес. Ме (Q1; Q3; min-max) | 5,5 (3,8;18,0; 0,5-72,0) | 9,0 (5,0;13,3; 1,0-96,0) | 7,0 (5,0;13,0; 1,0-48,0) | H-test = 1,412 p=0,494 |
| Биопсия, n (%) | 4 (13,3) | 13 (24,1) | 9 (16,4) | $\chi^2_{(2)} = 1,782$ p = 0,410 |
| Попытка полипотомии, n (%) | 2 (6,7) | 3 (5,6) | 3 (5,5) | Exact Sig. (2-sided): p _(А-Б) = 1,000; p _(А-В) = 1,000; p _(Б-В) = 1,000 |
| Попытка удаления ангиофибромы, n (%) | 8 (26,7) | 5 (9,3) | 10 (18,2) | $\chi^2_{(2)} = 4,450$ p = 0,108 |
| Субъективная оценка носового дыхания (NOSE) до операции, в баллах Ме (Q1; Q3; min-max) | 75,0 (65,0;85,0; 40,0-100) | 75,0 (60,0;85,0; 20,0-100) | 75,0 (65,0;85,0; 20-100) | H-test = 0,328 p=0,849 |
| Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; 1 – Длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза; 0,017 - достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (применяемый в случае попарного сравнения трех изучаемых групп) | | | | |

В таблице 3.2.2. представлен сравнительный анализ топографо-анатомических особенностей ювенильной ангиофибромы у пациентов, распределенных в группы А-В.

Таблица 3.2.2 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки топографо-анатомических особенностей новообразования у пациентов с ювенильной ангиофибромой на предоперационном этапе

| Изучаемый признак в группах исследования | | Группы исследования | | | Результаты оценки наличия/отсутствия статистически значимых различий * |
|---|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| | | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Групп В (n=55) | |
| V ³ новообразования, в см ³ Me (Q1; Q3; min-max) | | 36,5 (19,9;46,9; 10,0-77,5) | 48,5 (29,2;72,9; 6,9-136,0) | 30,6 (17,4;47,2; 8,7-104,0) | H-test = 6,817 p=0,033 U _(А-Б) = 223,0 p=0,064 U _(А-В) = 215,5 p=0,602 U _(Б-В) = 269,5 p=0,017 |
| Стадия Fisch-Andrews | I, n (%) | 2 (6,7) | 0 | 4 (7,3) | Exact Sig. (2-sided): p _(А-Б) = 0,125; p _(А-В) = 1,000; p _(Б-В) = 0,118 |
| | II, n (%) | 14 (46,7) | 21 (38,9) | 23 (41,8) | $\chi^2_{(2)} = 0,479$ p = 0,787 |
| | IIIa, n (%) | 9 (30,0) | 18 (33,3) | 24 (43,6) | $\chi^2_{(2)} = 1,978$ p = 0,372 |
| | IIIb, n (%) | 4 (13,3) | 13 (24,1) | 3 (5,5) | $\chi^2_{(2)} = 8,068$ p = 0,018 Exact Sig. (2-sided): p _(А-Б) = 0,274; p _(А-В) = 0,237; p_(Б-В) = 0,007 |
| | IVa, n (%) | 1 (3,3) | 2 (3,7) | 1 (1,8) | Exact Sig. (2-sided): p _(А-Б) = 1,000; p _(А-В) = 1,000; p _(Б-В) = 0,618 |
| Fisch-Andrews IIIa и выше, n (%) | | 14 (46,7) | 33 (61,1) | 28 (50,9) | $\chi^2_{(2)} = 1,969$ p = 0,374 |
| Fisch-Andrews IIIb и выше, n (%) | | 5 (16,7) | 15 (27,8) | 4 (7,3) | $\chi^2_{(2)} = 8,388$ p = 0,015 Exact Sig. (2-sided): p _(А-Б) = 0,296; p _(А-В) = 0,268; p_(Б-В) = 0,006 |
| Деструкция alae majores ossis sphenoidale, n (%) | | 9 (30,0) | 23(42,6) | 19 (34,6) | $\chi^2_{(2)} = 1,499$ p = 0,472 |
| <p>Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; 1 – Длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза;</p> <p>*Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: H-test - H-критерий Kruskal-Wallis; χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы; Exact Sig. (2-sided) – уровень значимости точного двустороннего Fisher's Exact Test 0,017 - достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони</p> | | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.2.2, при сравнении новообразований в группах А-В отсутствовали статистически значимые различия между группой, в которой отсутствовала эмболизация (группа А) и группами, в которых выполнялась неполная (группа Б) или полная (группа В) таких топографо-анатомических особенностей новообразования как:

1) «Деструкция большого крыла клиновидной кости» и «Стадия Fisch-Andrews I-IIIa, IVa», «Стадия Fisch-Andrews \geq IIIa» – для всех групп сравнения ($p < 0,05$ и $p < 0,017$ при проведении попарного сравнения трех групп);

2) «Объем новообразования, см³», «Стадия Fisch-Andrews \geq IIIb» при сравнении группы, в которой отсутствовала эмболизация (группа А) и групп, в которых выполнялась (А против Б и А против В) ($p < 0,05$ и $p < 0,017$ при проведении попарного сравнения трех групп).

Так, медиана объема новообразования в см³ по данным МСКТ, оказалась статистически значимо выше в группе Б (неполная эмболизация), нежели в группе В (полная эмболизация; $p = 0,017$). Доля случаев стадии IIIb и \geq IIIb по Fisch-Andrews оказалась статистически значимо выше в группе Б, нежели в группе В ($p = 0,007$ и $p = 0,006$ соответственно).

Резюмируя результаты анализа исходных (предоперационных) характеристик пациентов, представленных в таблице 3.2.1 и топографо-анатомических особенностей ангиофибром, представленных в таблице 3.2.2., полученные данные свидетельствуют о возможности выполнения дальнейшего статистического анализа влияния прогностических факторов, прогнозирования исходов, оценки фактической меры влияния и направление воздействия прогностических факторов.

3.3 Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа

В таблице 3.3.1 представлены результаты сравнительного межгруппового сравнения количественных данных, полученных на интраоперационном этапе, в зависимости от степени эмболизации ювенильной ангиофибромой. Анализ

подверглись показатели, характеризующие продолжительность хирургического этапа операции, объем интраоперационной кровопотери и проводимой гемотрансфузии.

Таблица 3.3.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки количественных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой, полученных на интраоперационном этапе

| Изучаемый признак в группах исследования | | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|---|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| | | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Групп В (n=55) | |
| Продолжительность хирургического этапа операции, в мин | | 155,0 (105,0; 215,0; 35-320) | 197,5 (150,0;250, 0; 60-555) | 170,0 (130,0;245, 0; 60-415) | H-test = 5,350 p=0,070 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в мл | | 500 (300;175 0; 50- 6500) | 725 (437;1462; 170-6000) | 400 (250;1000; 15-3700) | H-test = 8,576 p=0,014 U _(А-Б) = 713,5 p=0,367 U _(А-В) = 678,5 p=0,117 U _(Б-В) = 994,0 p=0,003 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в % ОЦК | | 16,6 (10,6;55,6; 1,7-147,4) | 21,9 (11,2;40,4; 5,4-244,9) | 14,3 (7,6;32,1; 0,41-97,4) | H-test = 5,292 p=0,071 |
| Объем гемотрансфузии | Эритроцитарная масса, в мл | 300 (0;525; 0- 2510) | 295 (0;605; 0-1820) | 150 (0;320; 0-1210) | H-test = 2,142 p=0,343 |
| | СЗП ¹ | 880 (425;117 5; 300- 1450) | 420 (300;600; 280-1100) | 310 (290;615; 270-1200) | H-test = 1,379 p=0,502 |
| | Аппаратная реинфузия | 0 | 536 (200;1000; 100-1500) | 160 (115; 115-900) | U _(Б-В) = 1370,0 p=0,164 |
| | Общий объем гемотрансфузии | 300(0;82 0; 0-3895) | 420 (0;908; 0-2720) | 310 (0;620; 0-2110) | H-test = 1,564 p=0,336 |
| Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; 1 – свежзамороженная плазма; *Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: H-test – H-критерий Kruskal-Wallis; χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы, U test – U-критерий Mann-Whitney для проведения апостериорного сравнения; 0,017 - достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (применяемый в случае попарного сравнения трех изучаемых групп) | | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.3.1, вне зависимости от степени эмболизации (группы А-В) отсутствовали как клинически, так и статистически значимые различия таких показателей, как

1) «Общий объем гемотрансфузии» ($p=0,336$) и объем переливания эритроцитарной массы ($p=0,343$), свежзамороженной плазмы ($p=0,502$) – для всех групп сравнения. При этом отсутствовали статистически ($\chi^2_{(2)} = 3,619$ $p = 0,164$) значимые различия частоты необходимости выполнения интраоперационной гемотрансфузии, которая проводилась в 17 (56,7%) случаях в группе А, в 38 (70,4%) – в группе Б, 31 (56,4%) – в группе В, однако у пациентов с неполной эмболизацией гемотрансфузия проводилась клинически значимо чаще;

2) «Объем интраоперационной кровопотери, в %ОЦК» – для всех групп сравнения ($p=0,071$);

3) «Объем интраоперационной кровопотери, в мл» – при сравнении отсутствия эмболизации (группа А) и наличия неполной (группа Б; $p=0,367$) или полной (группа В; $p=0,117$) эмболизации.

Стоит отметить, что при сравнении неполной (группа Б) и полной (группа В) эмболизации отмечались различия, близкие к клинически значимым (в группе Б кровопотеря оказалась выше на 12,3% ОЦК), а также наличие статистически значимых ($U_{(Б-В)} = 994,0$ $p=0,003$) различий объема интраоперационной кровопотери, выраженной в мл. в зависимости от степени эмболизации (неполная/полная, группа Б против группы В).

В 10 (11,9%) случаях выполнения гемотрансфузии выполнялась аппаратная реинфузия в присутствии врача-трансфузиолога, из них в 7/10 случаев аппаратная реинфузия использовалась в качестве дополнительного метода гемотрансфузии, в 3/10 случаев данная техника применялась изолированно. Важно отметить, что в группе А аппаратная реинфузия не проводилась, в группе Б реинфузия выполнялась в 7/10 случаев, в группе В – в 3/10. Объем реинфузии не зависел от степени эмболизации ангиофибромы ($U_{(Б-В)} = 1370,0$ $p=0,164$).

Согласно данным, представленным в таблице 3.3.1, несмотря на отсутствие статистически значимых различий переменной «Продолжительность

хирургического этапа операции, в мин» – для всех групп сравнения ($p=0,070$), отмечались клинически значимые различия: наличие неполной эмболизации повышало медиану продолжительности хирургического этапа операции на 45,5 мин по сравнению с отсутствием эмболизации.

Резюмируя результаты сравнительного анализа интраоперационных характеристик хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа, продолжительность хирургического этапа операции, общий объем гемотрансфузии и объем переливаемых компонентов не зависели от степени эмболизации. О степени влияния эмболизации на объем интраоперационной кровопотери следует судить после исключения влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров) на объем кровопотери при оценке фактической меры влияния степени эмболизации на объем интраоперационной кровопотери.

3.4 Сравнительная характеристика послеоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа

В таблице 3.4.1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных, полученных на послеоперационном этапе, в зависимости от степени эмболизации ювенильной ангиофибромы. Анализу подверглись показатели, характеризующие необходимость и продолжительность тампонады носа губчатыми тампонами и послеоперационного наблюдения в ОРИТ.

Так, согласно данным, представленным в таблице 3.4.1, степень эмболизации клинически значимо в отсутствие статистически значимых различий влияла на необходимость послеоперационного наблюдения в ОРИТ и на продолжительность стояния носовых тампонов в случае выполнения тампонады губчатыми тампонами на интраоперационном этапе. При отсутствовали клинически и статистически значимые различия продолжительности наблюдения в ОРИТ и частоты выполнения тампонады носа вне зависимости от степени эмболизации, что также отражено в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки количественных данных пациентов с ЮАНОЧ, полученных на послеоперационном этапе

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|--|---------------------|-----------------|------------------|-------------------------------------|
| | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Группа В (n=55) | |
| Необходимость тампонады губчатыми тампонами, n (%) | 15 (50,0) | 25(46,3) | 25(45,5) | $\chi^2_{(2)} = 0,169$ p = 0,919 |
| Продолжительность стояния носовых тампонов | 1 (1;1; 1-5) | 1 (1;1; 1-5) | 1 (1;2; 1-2) | H-test = 0,627 p=0,731 |
| Необходимость наблюдения в ОРИТ, n (%) | 6 (20,0) | 23(42,6) | 15(27,3) | $\chi^2_{(2)} = 5,389$ p = 0,068 |
| Продолжительность наблюдения в ОРИТ | 1 (1;1; 1-2) | 1 (1;1; 1-2) | 1 (1;1; 1-11) | H-test = 3,964 p=0,138 |
| Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; *Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы; Exact Sig. (2-sided) – Fisher’s Exact Test точный двусторонний критерия Фишера; 0,017 - достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (применяемый в случае попарного сравнения трех изучаемых групп) | | | | |

Продолжительность послеоперационной госпитализации и результаты анализа эффективности послеоперационной реабилитации, оцененные с помощью анкет-опросников (NOSE и SF-36) рассмотрены в соответствующих подглавах 3.7 и 3.8.

3.5 Результаты оценки эффективности дифференциальной (первичной) диагностики ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа у детей

Графическое представление сравнительного анализа длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза с учетом распределения пациентов по группам в зависимости от последующей степени эмболизации отображено на рисунке 3.5.1, результаты статистического анализа данных отражены в таблице 3.2.1.

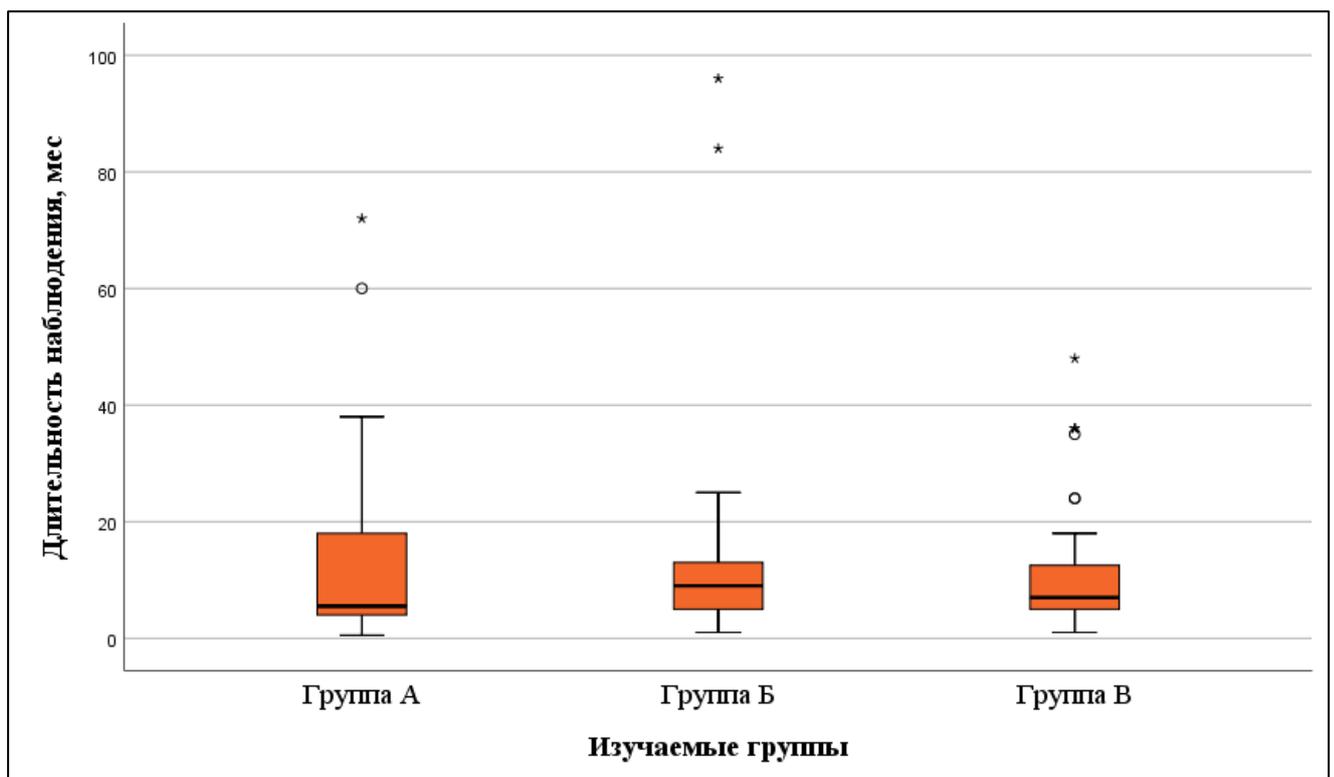


Рисунок 3.5.1. Графическое представление сравнительного анализа длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза с учетом распределения пациентов с ЮАНОЧ по группам

Примечание: Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация

Согласно данным, представленным на рисунке 3.5.1 и в таблице 3.2.1, при распределении пациентов по группам исследования отсутствовали клинически и статистически значимые различия (H-test = 1,412; p=0,494).

Медиана длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза составила 8 мес. (Q1; Q3: 5;14).

Результаты одно- и многофакторного линейного регрессионного анализа, проведенного с целью выявления прогностических факторов повышения длительности постановки корректного диагноза отражены в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1 – Кумулятивные результаты одно- и многофакторного линейного регрессионного анализа прогностических факторов повышения длительности наблюдения пациентов с ЮАНОЧ от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза

| Изучаемые признаки исследования | Статистические показатели | | | | |
|--|-----------------------------------|--------|--------------------|------------------------------------|---------------|
| | Однофакторный анализ ^а | | | Многофакторный анализ ^б | |
| | b (95%ДИ) | p | R ² , % | b min-max | p min-max |
| Стадия по Fisch-Andrews (I-IVa) | 1,0 (-1,8; 3,8) | 0,467 | <0,1 | -0,9 | 0,518 |
| Категория NOSE | -4,4 (-11,8; 3,1) | 0,246 | 1,0 | -4,1 – -4,0 | 0,232 – 0,249 |
| Эпизоды рецидивирующего носового кровотечения, n | 2,3 (-2,6; 7,2) | 0,358 | <0,1 | -1,6 | 0,608 – 0,619 |
| Биопсия в анамнезе, n | -3,5 (-9,8; 2,7) | 0,263 | <0,1 | -5,0 – -4,9 | 0,080 – 0,098 |
| Возраст (инициальные симптомы), в годах | -2,1 (-3,1; -1,2) | <0,001 | 11,9 | -2,0 – -1,9 | <0,001 |
| Неврологическая симптоматика, n | 10,7 (-0,4; 21,7) | 0,058 | 0,3 | 8,9 – 10,8 | 0,046 – 0,091 |
| Объем ЮАНОЧ, см ³ | 0,1 (0,1; 0,2) | 0,011 | 0,5 | 0,1 | 0,016 – 0,012 |
| ^а – коэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам простого однофакторного линейного анализа; ^б – коэффициенты регрессии с достигнутым уровнем статистической значимости по результатам множественного линейного регрессионного анализа; b – коэффициенты регрессии; p – достигнутый уровень значимости; R ² – коэффициент детерминации модели | | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.5.1, переменные «Стадия по Fisch-Andrews (I-IVa)», «Категория NOSE» и «Эпизоды рецидивирующего носового кровотечения» не оказывали статистически значимого влияния на длительность наблюдения пациента и были исключены из прогностической

модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. Однако коэффициент детерминации (R^2) прогностической модели («Возраст», «биопсия», «неврологическая симптоматика», «объем ЮАНОЧ») составляет 18,6%. В связи с низким коэффициентом детерминации модели, объясняющей только 18,6% случаев вариабельности переменной «длительности наблюдения пациента» данная модель не может быть рекомендована к использованию в клинической практике.

При этом, стоит отметить, что отмечалась клинически значимая тенденция сокращения продолжительности наблюдения при переходе степени затруднения дыхания от «затрудненное дыхание» до «полное отсутствие носового дыхания» (согласно опроснику NOSE).

Важно отметить, что биопсия ювенильной ангиофибromы, клинически значимо сокращая период наблюдения до 4,9-5,0 мес., не являлась статически значимым прогностическим фактором сокращения длительности наблюдения ($p=0,080-0,098$). При этом выполнение биопсии затрудняло первичную диагностику ювенильной ангиофибromы: в 50,0% ($n=13$) случаев диагноз, выставленный при патоморфологическом исследовании биоптата, не совпадал с патоморфологическим диагнозом при исследовании операционного материала и несло дополнительные риски интраоперационного осложнения в виде массивной кровопотери.

Общая доля несовпадения диагноза при поступлении и заключительного диагноза составила 67,6 % ($n=94$) случаев, что свидетельствует о низкой эффективности дифференциальной диагностики ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа у детей, выполняемого в лечебных учреждениях, обладающих сравнительно малым опытом лечения и диагностики ювенильной ангиофибromы.

3.6 Результаты сравнительного межгруппового анализа периоперационной безопасности хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени эмболизации

Продолжительность анестезиологического пособия и хирургического этапа операции

Согласно данным, представленным в таблице 3.3.1, степень эмболизации клинически значимо отражалась на объеме интраоперационной кровопотери в отсутствие статистически значимых различий (H -test = 5,350; $p=0,070$). Наиболее высокая медиана продолжительности хирургического этапа операции была представлена в группе Б (неполная эмболизация), наименьшая – в группе А (отсутствие эмболизации): 197,5 мин. против 155,0 мин. соответственно. При этом при проведении полной эмболизации (группа В) медиана продолжительности хирургического этапа составила 170 мин.

Объем интраоперационной кровопотери

Графическое представление сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери, выраженной в мл и %ОЦК отображено на рисунке 3.6.1, результаты статистического анализа представлены в таблице 3.3.1.

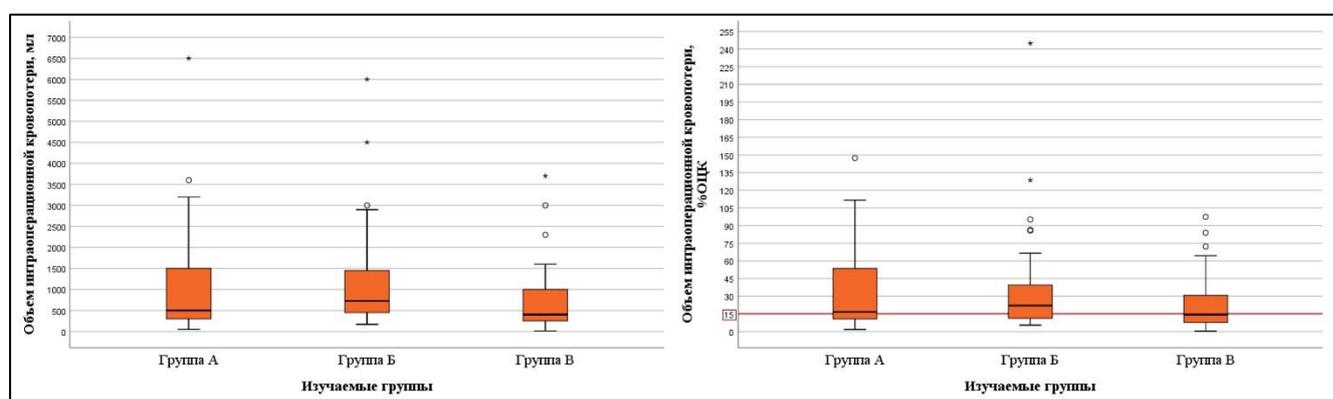


Рисунок 3.6.1. Графическое представление сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери (в мл и %ОЦК) при хирургическом лечении ЮАНОЧ в зависимости от степени предоперационной эмболизации

Примечание: Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; красной линией представлен порог объема клинически значимой интраоперационной кровопотери

Согласно данным, представленным в таблице 3.3.1 и на рисунке 3.6.1:

1) Объем интраоперационной кровопотери, выраженный в мл. не учитывался при определении клинически значимых различий ввиду более высокой объективности оценки кровопотери, выраженной в %ОЦК;

2) Проведение апостериорного сравнения объема интраоперационной кровопотери (представлено в таблице 3.3.1) показало, что ранее выявленные различия в разнице кровопотери, выраженной в мл (H -test = 8,576; $p=0,014$) были обусловлены разницей между группами с неполной и полной эмболизацией ($U(B-V) = 994,0$ $p=0,003$; 725 мл против 400 мл).

3) Медиана объема интраоперационной кровопотери, выраженной в %ОЦК в группах А (отсутствие эмболизации) и В (полная эмболизация) находилась на границе клинически значимой кровопотери, однако в группе Б (неполная эмболизация) она значимо превышала порог клинически значимой кровопотери;

4) Отсутствовали статистически значимые различия объема интраоперационной кровопотери, выраженного в % ОЦК (H -test = 5,292; $p=0,071$) вне зависимости от степени эмболизации.

С целью объективизации анализа интраоперационной кровопотери и определения фактической меры влияния степени эмболизации на объем интраоперационной кровопотери, а также оптимизации показаний к выполнению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации были выполнены поиск прогностических факторов повышения интраоперационной кровопотери и определения конфаундинг-эффекта (выявление дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода).

Наиболее значимая прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери представлена в таблице 3.6.2.

Согласно данным, представленным в таблице 3.6.2, переменные «Стадия Fisch-Andrews ($\geq IIIa$)» и «Наличие биопсии в анамнезе», «Отсутствие эмболизации», «Неполная эмболизация» не оказывали статистически и клинически значимого влияния на длительность наблюдения пациента и были исключены из

прогностической модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$.

Таблица 3.6.2 – Наиболее значимая прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери с оценкой влияния кривой обучаемости на прогностически факторы и переменную исхода

| Изучаемые переменные | b | 95%ДИ для b | | В (стандарт. b) | p |
|---|--------|-------------|--------|-----------------|------------------|
| | | нижн | верхн | | |
| Нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в анамнезе | 13,474 | -0,343 | 25,385 | 0,153 | 0,040 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 26,703 | 15,472 | 38,034 | 0,392 | <0,001 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq Шб) | 16,156 | 1,552 | 31,471 | 0,186 | 0,031 |
| Полная степень эмболизации | -8,997 | -18,914 | 0,919 | -0,134 | 0,075 |
| R2(коэффициент детерминации) = 0,270 adjusted R2 (скорректированное значение коэффициента детерминации согласно формуле Стейна) = 0,208; Метод ввода переменных – Backward | | | | | |

Прогностическая модель, представленная в таблице 3.6.2 может быть рекомендована к применению в рутинной клинической практике. Важно отметить, что несмотря на включение переменной «Полная степень эмболизации», данный показатель не был исключен из модели в связи с выраженным конфандинг-эффектом в отсутствие статистической значимости.

Результаты определения фактической меры влияния степени эмболизации на объем интраоперационной кровопотери, выраженной в %ОЦК, представлены в таблице 3.6.3. При проведении анализа несмотря на отсутствие статистически значимого влияния степени эмболизации на объем интраоперационной кровопотери, было принято решение оценить фактическое влияние каждой из изучаемых степени эмболизации.

Таблица 3.6.3 – Результаты сопоставления оценок склонностей, сравнительная оценка статистической значимости среднего эффекта воздействия степени эмболизации на объекты основной группы

| Сравниваемые группы исследования | Статистические показатели | | | | | | |
|---|-----------------------------|----------------------------|---|------------------------------------|-------|------|-------------------|
| | Регрессионный анализ; SE; t | ATT Radius matching; SE; t | ATT Kernel matching; SE; t | ATT Stratification matching; SE; t | Z | p* | 95% ДИ |
| Группа А ** против Группа В (К) | 1,95; 7,37; 0,26 | 4,26; 9,17; 0,47 | -0,61; 8,86; -0,07 | -8,08; 6,32; -1,28 | -0,52 | 0,60 | -25,76 – 14,90 |
| Группа А ** против Группа В (К) | 8,80; 5,03; 1,75 | 11,84; 7,51; 1,58 | 7,33; 7,11; 1,03 | 7,45; 7,14; 1,04 | 1,39 | 0,16 | -3,67 – 21,67 |
| Группа В ** против Группа В (К) | 10,16; 5,78; 1,76 | 1,19; 10,36; 0,11 | 4,82; 6,71; 0,72 | 8,70; 7,77; 1,12 | 0,58 | 0,56 | -11,51 – 21,11 |
| Группа А ** против Группа В (К) + Группа В (К) | 6,87; 5,92; 1,16 | 4,86; 5,67; 0,86 | 7,65; 7,50; 1,02 | 8,34; 5,74; 1,45 | 1,28 | 0,20 | -3,97 – 19,06 |
| Группа В ** против Группа А (К) + Группа В (К) | -9,00; 5,01; -1,79 | -3,09; 4,29; -0,72 | -8,51; 5,37; -1,59 | -7,03; 4,05; -1,74 | -1,59 | 0,11 | -19,63 – 2,08 |

Средний эффект воздействия фактора на объекты основной группы («average treatment effect for the treated» – АТТ), Radius matching, Kernel matching, АТТ Stratification matching – различные методы «взвешивания» (способы подбора пар сравнения, балансировки групп сравнения); *P (P>|z|) – достигнутый уровень значимости Z-оценки с учетом коррекции на множественное сравнение (поправки Бонферонни) ** – основная группа при проведении сравнения; (К) – контрольная группа при проведении сравнения.

Согласно результатам сопоставления оценок склонностей, представленным в таблице 3.6.3, метод «взвешивания» Кernels позволил наиболее адекватно сбалансировать действие конфаундеров по сравнению с методом подбора пар и стратификации. Так, при оценке результатов процедуры сопоставления оценок склонностей учитывались результаты, полученные при применении метода Кernels. Так, согласно данным, представленным в таблице 3.6.3, степень предоперационной эмболизации не оказывала ни клинически (разница составила

не более 8,5 %ОЦК), ни статистически ($p=0,11-0,60$) значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери вне зависимости от степени эмболизации. Важно отметить, что при неполной степени эмболизации в случае исключения конфаундеров объем интраоперационной кровопотери увеличивается на 4,82 (SE=6,71) %ОЦК по сравнению с полной эмболизацией, что свидетельствует об эффективности выполнения окклюзионной эндоваскулярной эмболизации в тех случаях, когда показано ее проведение вне зависимости от наличия или отсутствия кровоснабжения ангиофибромы из бассейна внутренней сонной артерии.

Гемотрансфузия

Графическое представление сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери, выраженной в мл и %ОЦК отображено на рисунке 3.6.2, результаты статистического анализа представлены в таблице 3.3.1.

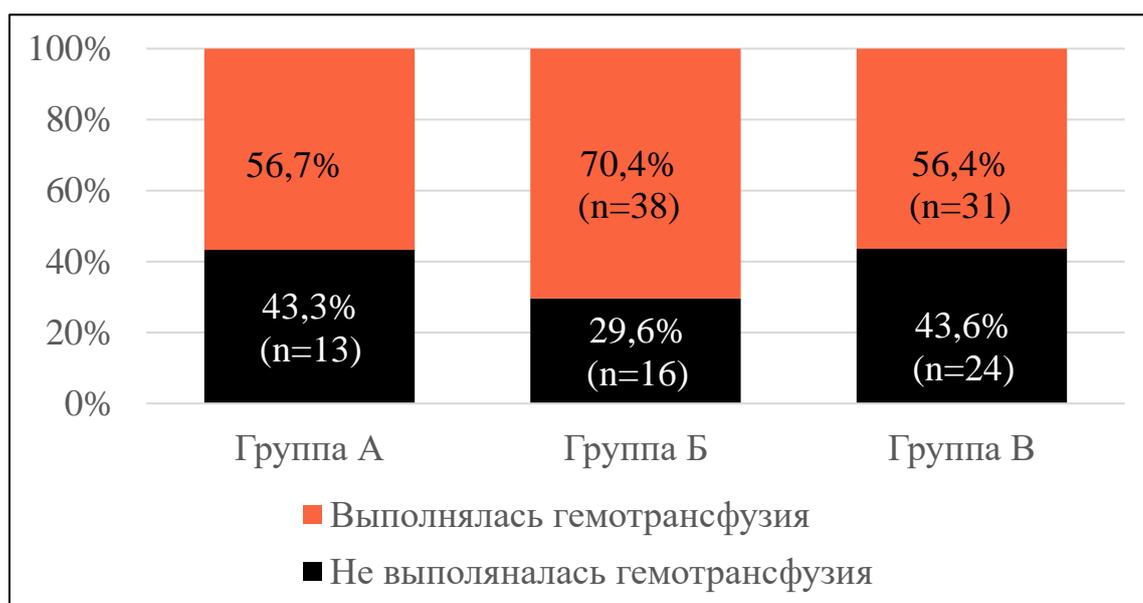


Рисунок 3.6.2. Графическое представление сравнительного анализа изменения доли выполнения интраоперационной гемотрансфузии в зависимости от степени предоперационной эмболизации

Примечание: Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация

Согласно данным, представленным на рисунке 3.6.2 и в таблице 3.3.1, отсутствовали статистически ($\chi^2_{(2)} = 3,619$ $p = 0,164$) значимые различия частоты выполнения интраоперационной гемотрансфузии вне зависимости от степени эмболизации сосудов, питающих ювенильную ангиофибромю. Однако с клинической точки зрения в группе Б (неполная эмболизация) выполнялась до 14% чаще (70,4% в группе Б против 56,7% и 56,4% для групп А и В соответственно). Согласно данным, представленным в таблице 3.3.1, «Общий объем гемотрансфузии» (H-test = 1,564; $p=0,336$), объем переливания эритроцитарной массы (H-test = 2,142; $p=0,343$) и свежезамороженной плазмы (H-test = 1,379; $p=0,502$), объем аппаратной реинфузии ($U_{(Б-В)} = 1370,0$ $p=0,164$) также не зависели от степени эмболизации ангиофибромю.

Интраоперационная тампонада носа

Согласно данным, представленным в таблице 3.4.1, степень эмболизации не влияла на частоты необходимости выполнения интраоперационной тампонады носа губчатыми тампонами с целью повышения послеоперационного гемостаза: при отсутствии эмболизации тампонада в группе А (отсутствие) эмболизации выполнялась в 15/30 (50,0%) случаях, при неполной эмболизации (группа Б) – в 25/54 (46,3%) случаях, при полной эмболизации (группа В) – в 25/55 (45,5%) случаях (χ^2 likelihood-ratio test₂ = 0,169 $p = 0,919$).

Продолжительность послеоперационного стояния носовых тампонов была клинически и статистически значимо сопоставима вне зависимости от степени эмболизации (Kruskal-Wallis H-test = 0,627; Asymp.sig = 0,731). Преимущественно для всех пациентов продолжительность стояния носовых тампонов составила 1 сутки: на 2-е послеоперационные сутки проводилось удаление носовых тампонов и эндоскопическая риноскопия.

3.7 Результаты сравнительного межгруппового анализа продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов с ювенильной ангиофибромой

Графическое представление сравнительного анализа продолжительности послеоперационной госпитализации отображено на рисунке 3.7.1, результаты статистического анализа – в таблице 3.7.1.

Таблица 3.7.1 – Сравнительный межгрупповой анализ продолжительности послеоперационной госпитализации в зависимости от степени предоперационной эмболизации

| Исследуемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Групп В (n=55) | |
| Продолжительность послеоперационной госпитализации, сутки ¹ Me (Q1;Q3; min-max) | 3,5 (2,8;5,0; 2,0-15,0) | 5,5 (4,0;6,3; 2,0-19,0) | 5,0 (4,0;6,0; 2,0-14,0) | H-test = 16,291; p<0,001 U _(А-Б) = 398,0 p<0,001 U _(А-В) = 480,5 p=0,001 U _(Б-В) = 1328,5 p=0,335 |
| 1 – При анализе клинической значимости долевые значения округлялись до полных суток (n-p 3,5 расценивалось, как 4). Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; *Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: H-test – H-критерий Kruskal-Wallis; U test – U-критерий Mann-Whitney для проведения апостериорного сравнения; 0,017 - достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (применяемый в случае попарного сравнения трех изучаемых групп) | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.7.1 и на рисунке 3.7.1, несмотря на наличие статистически значимых различий продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов при сравнении групп отсутствия эмболизации с неполной ($U_{(А-Б)} = 398,0$ p<0,001) и полной ($U_{(А-В)} = 480,5$ p=0,001) эмболизацией, клинически значимо более короткая продолжительность послеоперационной госпитализации отмечалась только при сравнении отсутствия эмболизации и неполной эмболизации (4 против 6 суток соответственно). Степень эмболизации в случае ее проведения не оказывала ни клинически ни статистически значимого влияния на продолжительность послеоперационной госпитализации (6 против 5 суток; $U_{(Б-В)} = 1328,5$ p=0,335).

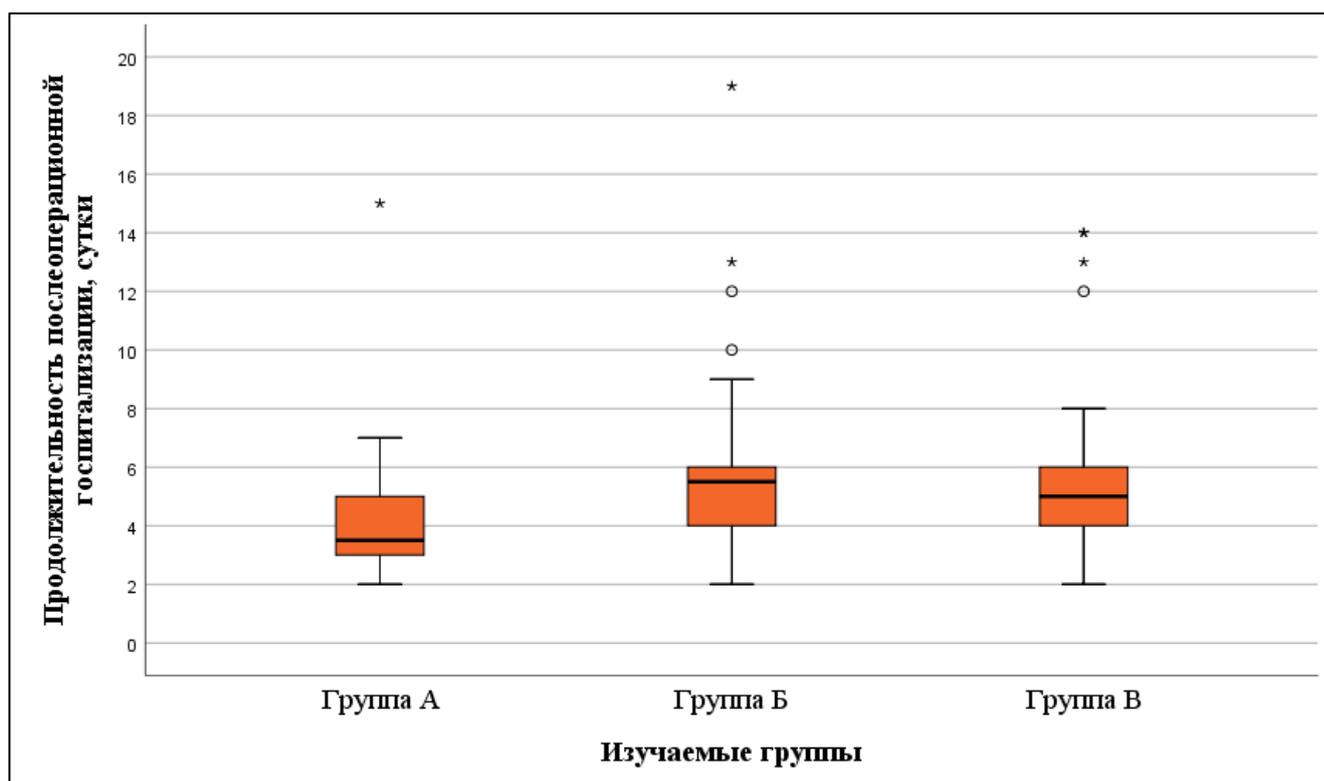


Рисунок 3.7.1. Графическое представление сравнительного анализа продолжительности послеоперационной госпитализации в зависимости от степени предоперационной эмболизации

Примечание: Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация;

В качестве ограничений данного исследования стоит отметить, что в 10 (8,6%) случаях выписка пациента затягивалась по техническим причинам (в выходные и праздничные дни выписка не проводилась). Однако данная особенность не могла повлиять на результаты сравнительного анализа в связи с однородным распределением данных случаев по изучаемым группам пациентов (2/30, 6,7%; 4/54, 7,4%; 4/55, 7,3% для групп А-В соответственно).

3.8 Результаты сравнительного межгруппового анализа эффективности послеоперационной адаптации пациентов с ювенильной ангиофибромой

Благодаря тому, что в исследование были включены только пациенты, у которых имелась полная информация о ключевых исходах (N=139), включая оценку качества носового дыхания (согласно шкале NOSE) и качества жизни (SF-

36), которые были получены ранее при проведении иных клинических исследований, но до этого момента не были обобщены в условиях одной крупной выборочной совокупности, в данном исследовании приводятся результаты сравнительной оценки качества жизни и носового дыхания 139 пациентов в зависимости от степени эмболизации. Данные сравнительной субъективной оценки носового дыхания и качества жизни представлены в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1 – Результаты сравнительно анализа эффективности послеоперационной адаптации пациентов с ювенильной ангиофибромой

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа |
|---|---------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Группа В (n=55) | |
| Субъективная оценка носового дыхания (NOSE) до операции | | | | |
| Затрудненное дыхание ¹ , n (%) | 4 (13,3) | 8(14,8) | 5(9,1) | $\chi^2_{(2)} = 0,775$ $p = 0,679$ |
| Отсутствие носового дыхания ¹ , n (%) | 26(86,7) | 46(85,2) | 51(90,9) | |
| Субъективная оценка носового дыхания (NOSE) через 1 мес. после операции | | | | |
| Комфортное дыхание ¹ , n (%) | 29(96,7) | 52(96,3) | 53(96,4) | $\chi^2_{(2)} = 1,131$ $p = 0,568$ |
| Затрудненное дыхание ¹ , n (%) | 1(3,3) | 2(3,7) | 2(3,6) | |
| PCS до операции, в баллах M (SD) | 44,97 (1,91) | 44,31 (1,12) | 45,32 (1,49) | $F_{2;138} = 0,263$; $p=0,769$ |
| PCS через 1 месяц после операции, в баллах M (SD) | 48,46 (1,33) | 47,76 (1,05) | 47,36 (1,09) | $F_{2;138} = 0,234$; $p=0,792$ |
| MCS до операции, в баллах M (SD) | 40,56 (1,71) | 45,82 (1,37) | 43,35 (1,46) | $F_{2;138} = 1,235$; $p=0,294$ |
| MCS через 1 месяц после операции, в баллах M (SD) | 46,64 (1,79) | 45,82 (2,12) | 43,35 (2,36) | $F_{2;138} = 2,422$; $p=0,093$ |
| Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; 1 – Согласно рекомендациям ААО-ННС, 26-50 баллов по шкале NOSE интерпретировались в качестве затрудненного носового дыхания, 51-100 баллов NOSE оценивалось, как отсутствие носового дыхания | | | | |

Согласно данным представленным в таблице 3.8.1, степень эмболизации не влияла на суммарные показатели физического (PCS) и психологического (MCS) компонентов качества жизни, однако после операции качество жизни пациентов клинически и статистически значимо выросло (Friedman test $\chi^2=14,113$ Asymp.sig.<0,001 для PCS; $\chi^2=20,833$ Asymp.sig.<0,001) вне зависимости от

степени эмболизации (Wilcoxon test Asymp.sig 2-tailed 0,013; 0,001; 0,038 для PCS и 0,031; 0,001; 0,004 для MCS групп А-В соответственно), достигнув показателей, сопоставимых со здоровыми подростками той же возрастной группы. Однако такие показатели, как

- 1) Социальное функционирование (Social Functioning - SF): Mann-Whitney U = 186,2; $p < 0,001$;
- 2) Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP): Mann-Whitney U = 234,9; $p = 0,001$ и эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE): Mann-Whitney U = 235,1; $p = 0,001$

оказались статистически значимо ниже популяционных показателей здоровых детей на послеоперационном этапе, что свидетельствует о частичном сохранении ограничений повседневной деятельности и социальной адаптации в течение 4-х недель после операции в связи с ограничениями, вводимыми родителями пациентам и, в связи с необходимостью динамического наблюдения у профильных специалистов.

Более подробное описание сравнительного анализа показателей качества жизни представлено на рисунке 3.8.1.

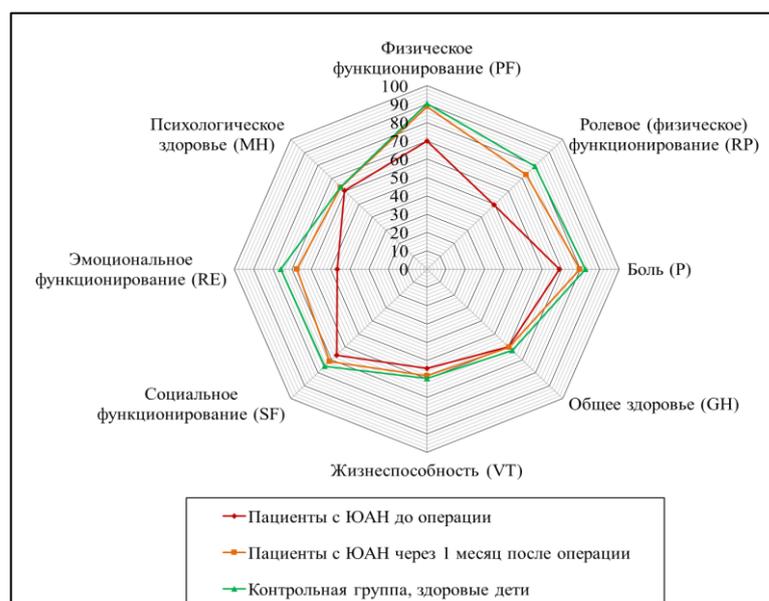


Рисунок 3.8.1. Графическое представление сравнительного анализа динамики изменения показателей качества жизни пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа и здоровых детей той же возрастной группы

Касательно субъективной оценки носового дыхания, представленной в таблице 3.8.1, преимущественно у всех пациентов, в 96,4% (n=134) отмечалось комфортное носовое дыхание согласно рекомендациям ААО-HNS по интерпретации NOSE через 1 месяц после операции, в то время как на предоперационном периоде не было ни одного пациента с комфортным дыханием, а 87,8% (n=122) пациентов отмечали отсутствие носового дыхания, при этом степень эмболизации не влияла на качество носового дыхания в послеоперационном периоде.

Резюмируя данные сравнительной оценки качества жизни и носового дыхания, представленные в таблице 3.8.1, отмечается высокая эффективность послеоперационной адаптации пациентов вне зависимости от степени эмболизации.

3.9 Результаты сравнительной оценки радикальности хирургического лечения пациентов с ювенильной ангиофибромой

Повторные хирургические вмешательства выполнялись у 23 (16,5%) пациентов в связи с наличием данных МСКТ о наличии продолженного роста. Однако по результатам патоморфологического исследования операционного материала после удаления участка, подозрительного в отношении остаточного компонента, истинно продолженный рост был выявлен у 19 (13,7%) пациентов: в 2/4 случаях по данным патоморфологического исследования операционного материала был удален фиброзно-отечный полип, в 1/4 – воспалительный полип, в 1/4 – серозная киста.

Сравнительный анализ радикальности хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени эмболизации представлен в таблице 3.9.1.

Таблица 3.9.1 – Сравнительный межгрупповой анализ радикальности хирургического лечения в зависимости от степени предоперационной эмболизации

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|--|---------------------|-----------------|----------------|-------------------------------------|
| | Группа А (n=30) | Группа Б (n=54) | Групп В (n=55) | |
| Нерадикальное хирургическое лечение, n (%) | 5 (16,7) | 7 (13,0) | 7 (12,7) | $\chi^2_{(2)} = 0,281$ p = 0,869 |
| Подозрительный очаг (патоморфологически исключен остаточный компонент), n (%) | 1 (3,3) | 2 (3,7) | 1 (3,6) | Расчет не проводился |
| Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация; *Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы; Exact Sig. (2-sided) – Fisher’s Exact Test точный двусторонний критерия Фишера; 0,017 - достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (применяемый в случае попарного сравнения трех изучаемых групп) | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.9.1, степень эмболизации сосудов, питающих ювенильную ангиофиброду носоглотки и основания черепа не оказывали ни статистически (p = 0,869) ни клинически значимого влияния на радикальность хирургического лечения.

На рисунке 3.9.1 представлена диаграмма динамических изменений частоты повторных операций по поводу продолженного роста в зависимости от календарного года выполнения хирургического вмешательства, впервые выполненного в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.



Рисунок 3.9.1 – Динамика изменений частоты нерадикального хирургического лечения и выполнения повторных операций по поводу продолженного роста в зависимости от календарного года выполнения хирургического вмешательства

Согласно данным, представленным на рисунке 3.9.1, в 2017 году выявлено первое значимое снижение частоты нерадикального хирургического лечения, когда впервые было отмечено клинически значимое сокращение доли нерадикального хирургического лечения: 21,1% (n=4) случай в 2017 году против 33,3% (n=5) – в 2016. Было выдвинуто предположение, что данное снижение частоты нерадикального хирургического лечения обусловлено накоплением опыта хирургического удаления ювенильной ангиофибromы. Однако в 2018 г. отмечено повторное двукратное снижение частоты нерадикального хирургического лечения (21,1% в 2017 г. против 10-11,5% в 2018-2020 гг.), что может быть ассоциировано не только с повышением опыта хирургической бригады, но и введением с 2018 г. в рутинную клиническую практику обязательной ревизии в ходе операции

закрыловидного пространства. Подтверждением данной теории служит положительная динамика дальнейшего снижения частоты нерадикальной операции.

3.10 Результаты изучения кривой обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибромы

Результаты сравнительного статистического анализа оценки безопасности и радикальности проводимого хирургического лечения в зависимости от состава хирургической бригады, выполняющей операцию, представлены в таблице 3.10.1.

Согласно данным, представленным в таблице 3.10.1, количество операций, выполненных каждым из указанных составов хирургической бригады, было сходным, при этом и статистически значимые различия таких анатомо-топографических особенностей удаляемых новообразований, как

1) Количество пациентов, у которых в анамнезе заболевания была нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в другом лечебном учреждении ($\chi^2_{(2)} = 4,450$; $p = 0,108$), доля первичных пациентов, перенесших операцию, выполненную бригадой 1, оказалась на 7,3% и 13,6% выше, чем в группах бригады 2 и 3 соответственно;

2) Стадия по Fisch-Andrews ($\chi^2_{(2)} = 6,270$; $p = 0,180$), также отсутствовали клинически значимые различия;

3) Деструкция большого крыла клиновидной кости ($\chi^2_{(2)} = 2,408$; $p = 0,300$)

Таблица 3.10.1 – Результаты сравнительного статистического анализа оценки безопасности и радикальности проводимого хирургического лечения в зависимости от состава хирургической бригады, выполняющей операцию

| Изучаемая переменная | | Бригада 1 | Бригада 2 | Бригада 3 | Результаты статистического анализа |
|--|-------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|
| Количество операций, n (%) | | 34 (24,5) | 56 (40,3) | 49 (35,3) | Расчет не проводился |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе, n (%) | | 3 (8,8) | 9 (16,1) | 11 (22,4) | $\chi^2_{(2)} = 4,450$; $p = 0,108$ |
| Деструкция <i>alaе majores ossis sphenoidale</i> , n (%) | | 9 (26,5) | 21 (37,5) | 21 (42,9) | $\chi^2_{(2)} = 2,408$; $p = 0,300$ |
| Стадия Fisch-Andrews | I, n (%) | 3 (8,8) | 3 (5,4) | 0 | Расчет не проводился |
| | II, n (%) | 17 (46,7) | 22 (38,9) | 19 (41,8) | $\chi^2_{(2)} = 6,270$; $p = 0,180$ |
| | IIIa, n (%) | 13 (30,0) | 20 (33,3) | 18 (43,6) | |
| | IIIb, n (%) | 1 (13,3) | 10 (24,1) | 9 (5,5) | |
| | IVa, n (%) | 0 | 1 (1,8) | 3 (6,1) | Расчет не проводился |
| Продолжительность хирургического этапа, мин. | | 145,0 (120,0; 191,3; 60-240) | 170,0 (130,0;238,8; 35-515) | 230,0 (167,5;262,5; 40-555) | H-test = 18,233; p<0,001 $U_{(1-2)} = 751,0$; $p=0,094$ $U_{(1-3)} = 354,5$; p<0,001 $U_{(2-3)} = 983,5$; p=0,013 |
| Объем интраоперационной кровопотери, %ОЦК | | 13,2 (7,4;22,6; 1,9-64,4) | 19,9 (10,4;44,2; 1,7-147,4) | 15,2 (10,6;42,3; 0,41-244,9) | H-test = 5,518; $p=0,063$ |
| Кровопотеря выше 15%ОЦК, n (%) | | 14 (19,2) | 34 (46,6) | 25 (34,2) | $\chi^2_{(2)} = 3,324$; $p = 0,190$ |
| Радикальность, n (%) | | 2 (5,9) | 7 (12,5) | 10 (20,4) | $\chi^2_{(2)} = 3,897$; $p = 0,142$ |
| Выполнение гемотрансфузии, n (%) | | 13 (38,2) | 41 (73,2) | 32 (65,3) | $\chi^2_{(2)} = 11,204$; p = 0,004 Exact Sig. (2-sided): p₍₁₋₂₎ = 0,002 ; $p_{(1-3)} = 0,024$; ** $p_{(2-3)} = 0,403$ |
| Выполнение интраоперационной тампонады, n (%) | | 23 (67,6) | 27 (48,2) | 15 (30,6) | $\chi^2_{(2)} = 11,380$; p = 0,003 Exact Sig. (2-sided): $p_{(1-2)} = 0,084$; p₍₁₋₃₎ = 0,002 ; $p_{(2-3)} = 0,075$ |

Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: H-test – H-критерий Kruskal-Wallis; χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы, U test – U-критерий Mann-Whitney и Exact Sig. (2-sided) – Fisher’s Exact Test точный двусторонний критерия Фишера для проведения апостериорного сравнения; **0,017 – достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони

В отсутствие клинически и статистически значимых различий количества выполняемых операций и анатомо-топографического субстрата была выполнена статистическая проверка значимости различий эффективности (радикальность) и безопасности (продолжительность хирургического этапа операции, объем интраоперационной кровопотери, необходимость выполнения гемотрансфузии и тампонады носа губчатыми тампонами). Согласно результатам проведенного анализа, представленным в таблице 3.10.1, несмотря на то что состав хирургической бригады не оказывал статистически значимого влияния на такие показатели, как

- 1) Объем интраоперационной кровопотери ($H\text{-test} = 5,518$; $p=0,063$);
- 2) Кровопотеря выше 15%ОЦК ($\chi^2_{(2)} = 3,324$; $p = 0,190$);
- 3) Радикальность операции ($\chi^2_{(2)} = 3,897$; $p = 0,142$);
- 4) Выполнение интраоперационной гемотрансфузии и тампонады носа губчатыми тампонами (за исключением сравнения между бригадой 1 и 2 при котором $p= 0,002$ при анализе каждого показателя).

Однако несмотря на отсутствие статистически значимого влияния состава хирургической бригады, отмечалось клинически значимое влияние:

- 1) Бригада 2 оказалась единственной группой, при которой медиана объема интраоперационной кровопотери оказалась выше клинически значимого порога и составила 19,9% ОЦК против 13,2 и 15,2%ОЦК для группы 1 и 3 соответственно

- 2) Доля случаев «кровопотеря выше 15%ОЦК» и «выполнение гемотрансфузии» также оказались клинически значимо выше в группах 2 и 3 (46,6 и 34,2% против 19,2 % соответственно для кровопотери выше 15%ОЦК; 73,2 и 65,3% против 38,2%)

- 3) Интраоперационная тампонада клинически значимо чаще проводилась бригадой 1, нежели 2 и 3 (67,6% против 48,2 и 30,6%);

Медиана продолжительности операции статистически ($U_{(1-3)} = 354,5$ $p<0,001$; $U_{(1-3)} = 354,5$; $p<0,001$) и клинически значимо зависела от состава

хирургической бригады: наиболее быстро хирургическое удаление ЮАНОЧ проводилось бригадой 1, наиболее медленно – бригадой 3 (145 мин. против 230 мин соответственно), бригада 2 статистически ($U_{(2-3)} = 983,5$; $p = 0,013$) и клинически (170 мин. против 230 мин.) значимо быстрее выполняла операцию, нежели бригада 3.

Резюмируя результаты сравнительного анализа влияния состава хирургической бригады на радикальность и безопасность хирургического лечения ювенильной ангиофибromы, представленных в таблице 3.10.1, наиболее высокие показатели радикальности хирургического лечения в отсутствие массивной интраоперационной кровопотери и скорости выполнения операции представлены в бригаде 1, в то время, как наиболее высокая интраоперационная кровопотеря представлена в бригаде 2, а наиболее низкая радикальность хирургического лечения и наиболее высокая продолжительность – в бригаде 3. Однако данная оценка является грубой и требует исключения влияния вмешивающихся факторов. На рисунках 3.10.1 и 3.10.2 отображено графическое представление результатов сравнительного анализа общего количества операций, радикальности и частоты интраоперационной кровопотери выше клинически значимых 15% ОЦК в зависимости от хирургической бригады, оперирующего хирурга и календарного года выполнения операции.

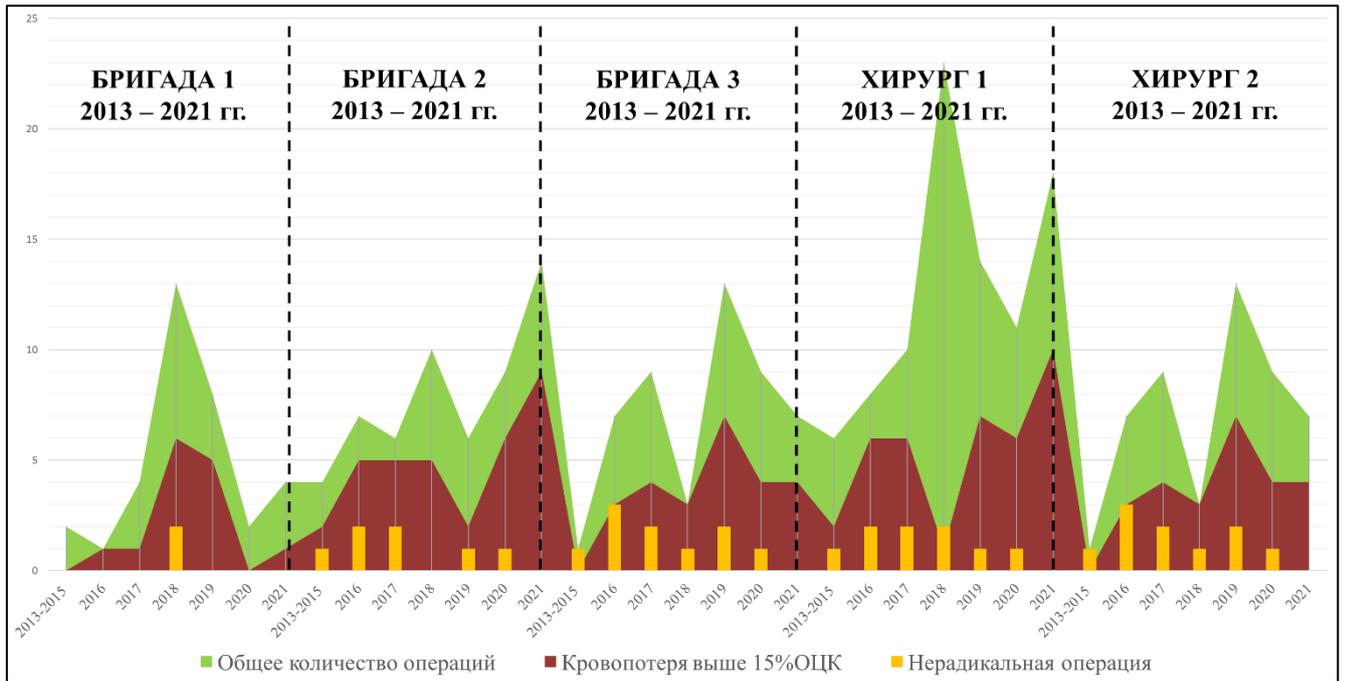


Рисунок 3.10.1 – Динамика изменений опыта хирургической бригады и оперирующего хирурга, частоты нерадикального хирургического лечения ювенильной ангиофибромы и интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК (абсолютные значения)

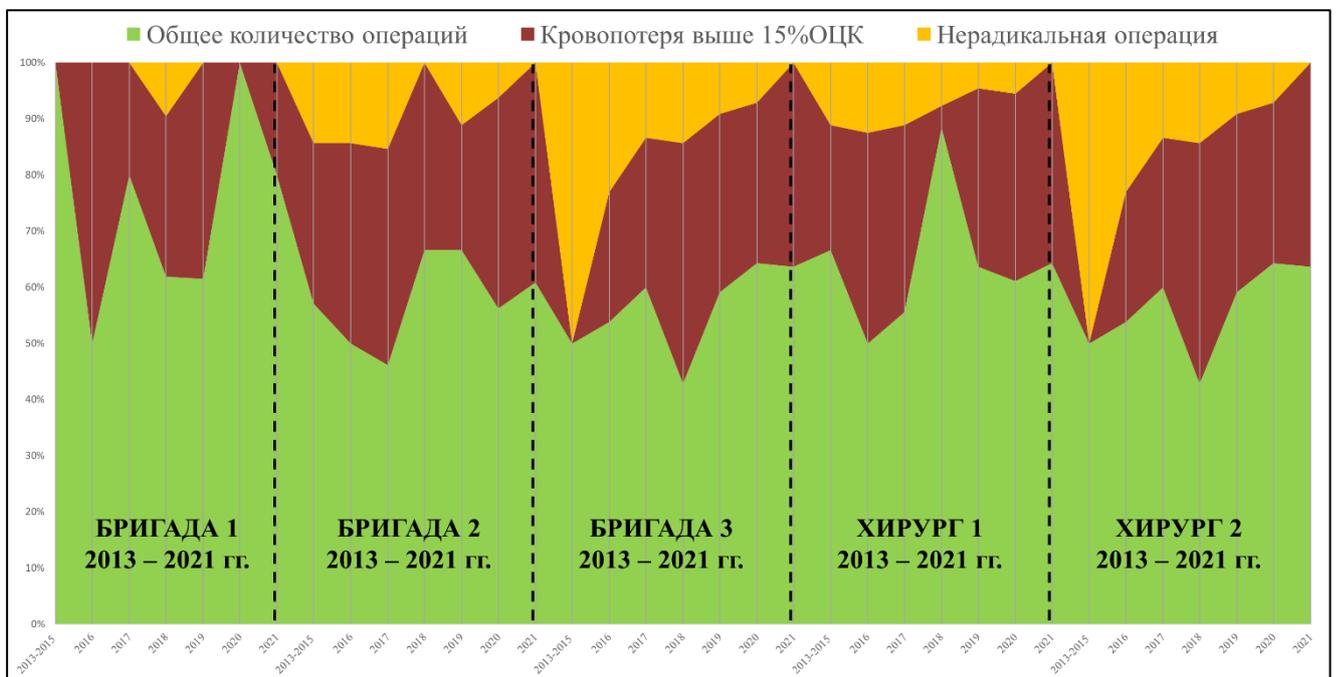


Рисунок 3.10.2 – Динамика изменений опыта хирургической бригады и оперирующего хирурга, частоты нерадикального хирургического лечения ювенильной ангиофибромы и интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК (относительные значения)

Согласно данным, представленным на рисунках 3.10.1-3.10.2, подтверждается ранее выявленная тенденция (представлена в таблице 3.10.1) повышения частоты интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК и нерадикального хирургического лечения при выполнении операции бригадами 3 и 2 по сравнению с бригадой 1. Однако данные, представленные на рисунках 3.10.1-3.10.2 подтверждают, что высокая частота более высокая частота нерадикального хирургического лечения в 2013-2017 гг. может быть обусловлена кривой обучения хирургической бригады и оперирующего хирурга, а также введением в рутинную практику с 2018 г. обязательной ревизии закрыловидного пространства. Наиболее значимым порогом кривой обучаемости согласно данным, отображенным на рисунках 3.10.1-3.10.2, представляется показатель «не менее 10 операций за предшествующих год» для опыта хирурга-оператора, что также подтверждается результатами сравнительного анализа медианы объема интраоперационной кровопотери, представленными на рисунке 3.10.3.

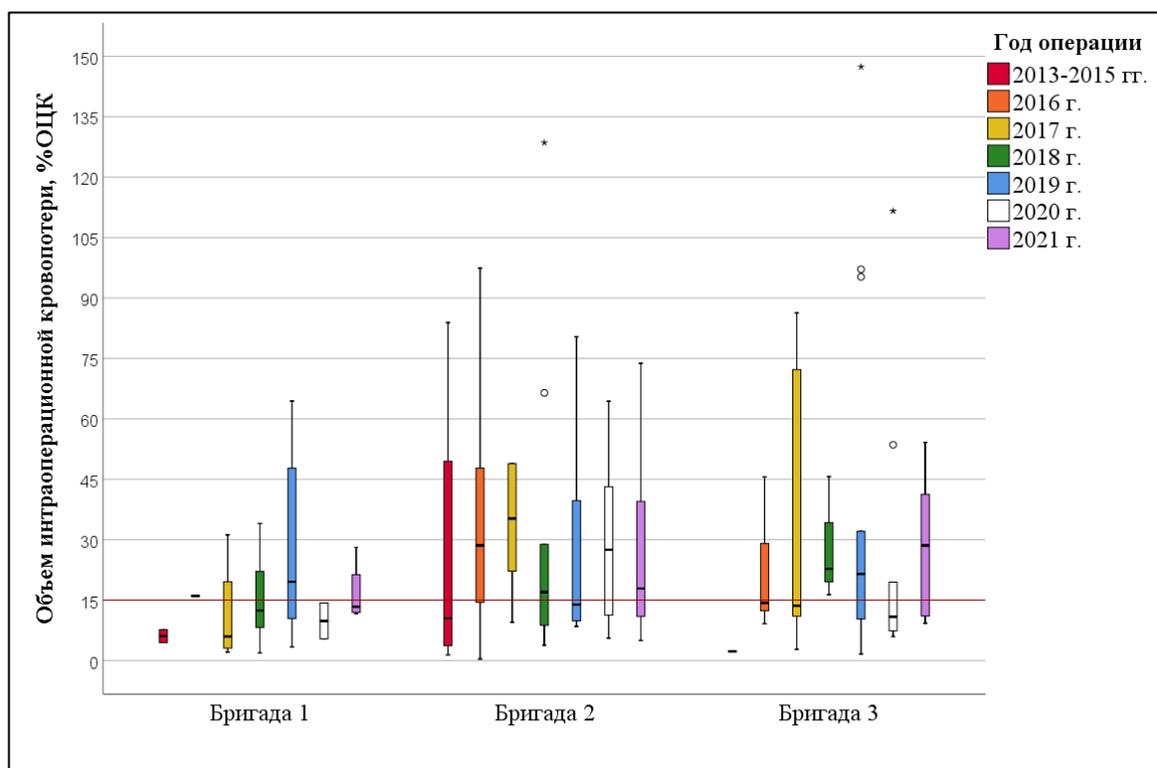


Рисунок 3.10.3. Динамика изменений медианы объема интраоперационной кровопотери в зависимости от календарного года и хирургической бригады, выполняющей хирургическое удаление ювенильной ангиофибromы

Примечание: красной линией представлен порог объема клинически значимой интраоперационной кровопотери

Стоит отметить, что теоретические предположения относительно влияния кривой обучаемости на такие показатели, как радикальность хирургического лечения, объем интраоперационной кровопотери, необходимость выполнения гемотрансфузии, не могут приниматься на веру и быть рекомендованы к применению в клинической практике в отсутствие проверки степени влияния данного прогностического влияния и выявления дополнительно вмешивающихся факторов. Результат построения кривой обучаемости с учетом влияния дополнительно вмешивающихся факторов (конфаундеров) представлен в таблицах 3.10.2 -3.10.4

Анализ степени влияния кривой обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибромы на объем интраоперационной кровопотери

В связи с различным влиянием стадии Fisch-Andrews на строение прогностической модели в таблицах 3.10.2-3.10.4. приведены прогностические модели с повышением объема интраоперационной кровопотери с результатами оценки влияния кривой обучения и состава операционной бригады с учетом дифференциального подхода к стадии Fisch-Andrews:

1) прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери в случае включения стадии Fisch-Andrews меньше IIIa отображена в таблице 3.10.2;

2) прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери в случае включения стадии Fisch-Andrews IIIa отображена в таблице 3.10.3;

3) прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери в случае включения стадии Fisch-Andrews IIIb и выше отображена в таблице 3.10.4.

Таблица 3.10.2 – Прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери с оценкой влияния кривой обучаемости на прогностически факторы и переменную исхода (в случае включения стадии Fisch-Andrews меньше IIIa)

| Изучаемые переменные | b | 95%ДИ для b | | B (стандарт. b) | p |
|--|---------|-------------|--------|-----------------|------------------|
| | | нижн | верхн | | |
| Блок 3 | | | | | |
| Константа (b0) | 38,089 | 20,026 | 56,153 | - | <0,001 |
| Степень эмболизации | -8,710 | -15,253 | -2,167 | -0,202 | 0,009 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 30,606 | 20,666 | 40,546 | 0,450 | <0,001 |
| Опыт более 10 операций за предшествующий год | -10,787 | -21,162 | -0,413 | -0,164 | 0,042 |
| Состав хирургической бригады (бригада 2) | 10,023 | -0,031 | 20,077 | 0,150 | 0,051 |
| R^2 (коэффициент детерминации) = 0,299 для блока 1 ($p < 0,001$); для 2 блока $\Delta R^2 = -0,009$ ($p = 0,194$); для 3 блока $\Delta R^2 = -0,011$ ($p = 0,158$) adjusted R^2 (скорректированное значение коэффициента детерминации согласно формуле Стейна) для 1 блока = 0,228; для 2 блока = 0,218, для 3 блока = 0,200; Метод ввода переменных – Backward | | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.10.2 в случае **наличия** стадии Fisch-Andrews меньше IIIa,

1) Переменные «Стадия по Fisch-Andrews (I-II)», «Нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в анамнезе» не оказывали статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери и были исключены из прогностической модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$;

2) Переменные «Степень эмболизации» и «Деструкция большого крыла клиновидной кости», «Опыт хирурга-оператора более 10 операций за предшествующий год в качестве хирурга-оператора» являлись клинически и статистически значимыми прогностическими факторами изменения объема интраоперационной кровопотери: снижение объема кровопотери на 8,7%ОЦК (95%ДИ -15,3; -2,2) для степени эмболизации и повышение на 30,6%ОЦК (95%ДИ 20,7; 40,6) для большого крыла и 10,8%ОЦК (95%ДИ -21,2; -0,4) для опыта хирурга-оператора;

3) Переменная «Состав хирургической бригады (бригада 2)» являлась клинически значимым (степень статистической значимости оказалась близка к порогу и составила 0,051) прогностическим фактором изменения объема интраоперационной кровопотери: повышение объема кровопотери на 10,0%ОЦК (95%ДИ -0,1; 20,1).

Согласно данным, представленным в таблице 3.10.3, в случае **наличия стадии Fisch-Andrews IIIa**,

1) Состав переменных и величина их влияния в прогностической модели не изменились при замене переменной «Стадия Fisch-Andrews меньше IIIa» на «Стадия Fisch-Andrews IIIa», однако

2) Величина коэффициента детерминации и скорректированного значения коэффициента детерминации согласно формуле Стейна (Stein's) незначительно снизилась, что объясняется меньшим количеством пациентов со стадией IIIa по сравнению с суммарным количеством пациентов со стадией Fisch-Andrews I-II.

Таблица 3.10.3 – Прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери с оценкой влияния кривой обучаемости на прогностически факторы и переменную исхода (в случае включения стадии Fisch-Andrews IIIa)

| Изучаемые переменные | b | 95%ДИ для b | | B (стандарт. b) | p |
|--|---------|-------------|--------|-----------------|------------------|
| | | нижн | верхн | | |
| Блок 3 | | | | | |
| Константа (b0) | 38,089 | 20,026 | 56,153 | - | <0,001 |
| Степень эмболизации | -8,710 | -15,253 | -2,167 | -0,202 | 0,009 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 30,606 | 20,666 | 40,546 | 0,450 | <0,001 |
| Опыт более 10 операций за предшествующий год | -10,787 | -21,162 | -0,413 | -0,164 | 0,042 |
| Состав хирургической бригады (бригада 2) | 10,023 | -0,031 | 20,077 | 0,150 | 0,051 |
| R^2 (коэффициент детерминации) = 0,289 для блока 1 ($p < 0,001$); для 2 блока $\Delta R^2 = -0,000$ ($p = 0,809$); для 3 блока $\Delta R^2 = -0,010$ ($p = 0,185$) adjusted R^2 (скорректированное значение коэффициента детерминации согласно формуле Стейна) для 1 блока = 0,217; для 2 блока = 0,217, для 3 блока = 0,206; Метод ввода переменных – Backward | | | | | |

Так, согласно данным, представленным в таблицах 3.10.2-3.10.3, стадии Fisch-Andrews меньше или равная IIIa, обладали сходным влиянием на ранее выявленные прогностически факторы повышения объема интраоперационной и переменные, описывающие кривую обучаемости хирургической бригады.

Прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери в случае включения стадии Fisch-Andrews IIIb и выше отображена в таблице 3.10.4.

Таблица 3.10.4 – Прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери с оценкой влияния кривой обучаемости на прогностически факторы и переменную исхода (в случае включения стадии Fisch-Andrews IIIb и выше)

| Изучаемые переменные | b | 95%ДИ для b | | В (стандарт. b) | p |
|--|--------|-------------|--------|-----------------|------------------|
| | | нижн | верхн | | |
| Блок 1 | | | | | |
| Степень эмболизации | -6,830 | -13,439 | -0,221 | -0,158 | 0,043 |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 10,083 | -3,158 | 23,324 | 0,114 | 0,134 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 26,142 | 14,912 | 37,373 | 0,384 | <0,001 |
| Опыт более 10 операций за предшествующий год | -7,675 | -18,315 | 2,965 | -0,117 | 0,156 |
| Состав хирургической бригады (бригада 2) | 8,959 | -0,974 | 18,892 | 0,134 | 0,077 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb) | 15,471 | 1,028 | 29,914 | 0,178 | 0,036 |
| Блок 2 | | | | | |
| Константа (b0) | 22,480 | 6,441 | 38,519 | - | 0,006 |
| Степень эмболизации | -5,312 | -11,602 | 0,977 | -0,123 | 0,097 |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 12,625 | -0,187 | 25,437 | 0,143 | 0,053 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 26,811 | 15,576 | 38,046 | 0,394 | <0,001 |
| Состав хирургической бригады (бригада 2) | 7,094 | -2,533 | 16,721 | 0,106 | 0,147 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb) | 16,598 | 2,185 | 31,011 | 0,191 | 0,024 |
| Блок 3 | | | | | |
| Константа (b0) | 26,033 | 10,673 | 41,393 | - | 0,001 |
| Степень эмболизации | -5,646 | -11,945 | 0,653 | -0,131 | 0,079 |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 12,521 | -0,343 | 25,385 | 0,142 | 0,056 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 26,753 | 15,472 | 38,034 | 0,393 | <0,001 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb) | 17,010 | 2,548 | 31,471 | 0,196 | 0,022 |

Согласно данным, представленным в таблице 3.10.3, в случае **наличия стадии Fisch-Andrews IIIb и выше,**

1) Переменные, характеризующие опыт хирурга оператора («Опыт более 10 операций за предшествующий год») и состав хирургической бригады («Состав хирургической бригады (бригада 2)») не оказывали статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери и были исключены из прогностической модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели, при значении вероятности переменной $\leq 0,01$, однако с клинической точки зрения данные переменные оказывали значимое влияние на объем интраоперационной кровопотери, сопоставимое с влиянием переменных «Нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в анамнезе», «Степень эмболизации» и «Стадия по Fisch-Andrews IIIb и выше» (стандарт. b равное -0,117 и 0,134 для опыта и состава бригады против 0,114, -0,158 и 0,178 соответственно в Блоке 1).

2) Полученная в ходе данного анализа прогностическая модель повышения объема интраоперационной кровопотери совпадает с ранее выявленной (представлена в таблице 3.6...).

Резюмируя результаты определения степени влияния кривой обучения на объем интраоперационной кровопотери с учетом влияния дополнительно вмешивающихся факторов, согласно данным, представленным в таблицах 3.10.2-3.10.3, в случае наличия **стадии Fisch-Andrews $\leq IIIa$,** объем интраоперационной кровопотери статистически и клинически значимо зависит не только от топографо-анатомических особенностей ЮАНОЧ (наличие деструкции тканями опухоли большого крыла клиновидной кости), но и от опыта хирурга-оператора (более 10 операций за предшествующий год в качестве хирурга-оператора) и состава операционной бригады. Однако в случае наличия **стадии Fisch-Andrews $\geq IIIb$,** на первое место выступают топографо-анатомические особенности ЮАНОЧ: «Нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в анамнезе», «Деструкция большого крыла клиновидной кости», «Стадия Fisch-Andrews ($\geq IIIb$)» при этом переменная «Степень эмболизации» теряет свою клиническую и статистическую значимость и, несмотря на то, что переменная **«Опыт более 10 операций за предшествующий**

год», характеризующая кривую обучения, исключается из модели согласно критерию шагового отбора (при значении вероятности переменной $\leq 0,01$), однако с клинической точки зрения характеристику кривой обучения («Опыт более 10 операций за предшествующий год») рекомендуется включать в прогностическую модель повышения объема интраоперационной кровопотери.

Переменная «Состав хирургической бригады (бригада 2)», исключенную из модели согласно критерию шагового отбора, не рекомендуется включать в прогностическую модель в связи с ее частным, нерепрезентативным характером.

Анализ степени влияния кривой обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибромы на вероятность необходимости выполнения интраоперационной гемотрансфузии

В связи с громоздкостью вычислений в таблицах 3.10.5-3.10.6 представлены наиболее значимые прогностические модели повышения вероятности необходимости выполнения интраоперационной гемотрансфузии с учетом кривой обучаемости.

При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа переменные

1) «Нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в анамнезе» (повышение вероятности на 18,7%; $p=0,752$), «Отсутствие эмболизации» (повышение вероятности на 6,2-14,1%; $p=0,784-0,981$), «Полная эмболизация» (не оказывали статистически и клинически значимого влияния на вероятность гемотрансфузии и были исключены из прогностической модели, согласно критерию шагового отбора исключения из модели (Backward: LR), при значении вероятности переменной $\leq 0,01$;

2) «Неполная эмболизация, также исключаемая из моделей согласно критерию шагового отбора исключения из модели (Backward: LR), однако клинически значимо (на 62,4-68,1%; $p=0,241$) повышала вероятность выполнения гемотрансфузии, что может быть ассоциировано с наличием кровоснабжения ЮАНОЧ из бассейна внутренней сонной артерии.

Первично прогностическая модель повышения вероятности выполнения гемотрансфузии с оценкой влияния кривой обучаемости на прогностические факторы и переменную исхода строилась на основе опыта НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в связи с чем в модель (представлена в таблице 3.10.5) включалась переменная «Состав хирургической бригады (бригада 2)». Однако данная переменная не является репрезентативной (не является универсальным предиктором) и не может быть рекомендована для включения в прогностическую модель прогнозирования риска выполнения интраоперационной гемотрансфузии, применяемой в рутинной клинической практике в иных лечебных учреждениях.

Таблица 3.10.5 – Прогностическая модель повышения вероятности выполнения гемотрансфузии с оценкой влияния кривой обучаемости на прогностические факторы и переменную исхода (для изучаемой выборочной совокупности пациентов, перенесших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

| Изучаемые переменные | Статистические показатели | | | | | |
|---|---------------------------|-------|-------|-----------------|-------|--------------|
| | B | SE | Exp B | 95%ДИ для exp B | | p |
| | | | | нижн | верхн | |
| Константа (b0) | -0,151 | 0,352 | 0,860 | - | - | 0,668 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 1,043 | 0,512 | 2,838 | 1,041 | 7,737 | 0,042 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIa) | 0,874 | 0,459 | 2,397 | 0,974 | 5,897 | 0,057 |
| Состав хирургической бригады (бригада 2) | 1,220 | 0,431 | 3,386 | 1,454 | 7,882 | 0,005 |
| Опыт менее 10 операций за предшествующий год | 1,070 | 0,426 | 2,916 | 1,266 | 6,711 | 0,012 |
| R^2 (коэффициент детерминации) = 0,907(Hosmer&Lemeshow), 0,193(Cox&Snell), 0,263 (Nagelkerke); Хи-квадрат модели 29,838 $p < 0,001$ Метод ввода переменных – Backward LR (метод последовательного исключения) | | | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.10.5,

3) Переменные «Деструкция большого крыла клиновидной кости», «Состав хирургической бригады (бригада 2)», «Опыт хирурга-оператора менее 10 операций за предшествующий год в качестве хирурга-оператора» являлись статистически и клинически значимыми прогностическими факторами повышения вероятности необходимости выполнения гемотрансфузии: повышение вероятности

в 2,8 (95%ДИ 1,0; 7,7), 3,4 раза (95%ДИ 1,5; 7,9), 2,9 раза (95%ДИ 1,3; 6,7) соответственно;

4) переменная «Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIa)», оказывая влияние, близкое к статистически значимому ($p=0,057$), клинически значимо в 2,4 раза (95%ДИ 1,0; 5,9) повышала вероятность гемотрансфузии.

Прогностическая модель, рекомендованная для применения в рутинной клинической практике при определении тактики маршрутизации и хирургического лечения ювенильной ангиофибромы представлена в таблице 3.10.6.

Таблица 3.10.6 – Прогностическая модель повышения вероятности выполнения гемотрансфузии

| Изучаемые переменные | Статистические показатели | | | | | p |
|---|---------------------------|-------|-------|-----------------|-------|--------------|
| | B | SE | Exp B | 95%ДИ для exp B | | |
| | | | | нижн | верхн | |
| Константа (b0) | -0,151 | 0,352 | 0,860 | - | - | 0,668 |
| Деструкция большого крыла клиновидной кости | 1,043 | 0,512 | 2,838 | 1,041 | 7,737 | 0,042 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIa) | 0,874 | 0,459 | 2,397 | 0,974 | 5,897 | 0,057 |
| Опыт менее 10 операций за предшествующий год | 1,070 | 0,426 | 2,916 | 1,266 | 6,711 | 0,012 |
| R^2 (коэффициент детерминации) = 0,605(Hosmer&Lemeshow), 0,141(Cox&Snell), 0,192 (Nagelkerke); Хи-квадрат модели 21,175 $p<0,001$ Метод ввода переменных – Backward LR (метод последовательного исключения) | | | | | | |

Прогностическая модель, представленная в таблице 3.10.6, хорошо отражает фактические данные, являясь статистически и клинически значимой ($\chi^2=21,2$; $p<0,001$), по сравнению с прогностической моделью, представленной в таблице 3.10.5, данная модель объясняет меньшую долю вариабельности переменной исхода (выполнение гемотрансфузии): 14,1-60,5% против 19,3-90,7% соответственно и исключенная из модели переменная «Состав хирургической бригады (бригада 2)» обладает мощным конфаундинг-эффектом. Однако именно прогностическая модель, представленная в таблице 3.10.6, является универсальной и может быть использована в других учреждениях, в то время как в условиях НМИЦ ДГОИ рекомендовано применение модели, представленной в таблице 3.10.5.

Анализ степени влияния кривой обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибромы на продолжительность бессобытийной выживаемости

Графическое представление оценки влияния кривой обучаемости (опыт хирурга-оператора более/менее 10 операции в качестве хирурга-оператора за предшествующий год) на продолжительность бессобытийной выживаемости согласно регрессионному анализу Кокса отображено на рисунке 3.10.4, статистические результаты данного анализа представлены в таблице 3.10.7.

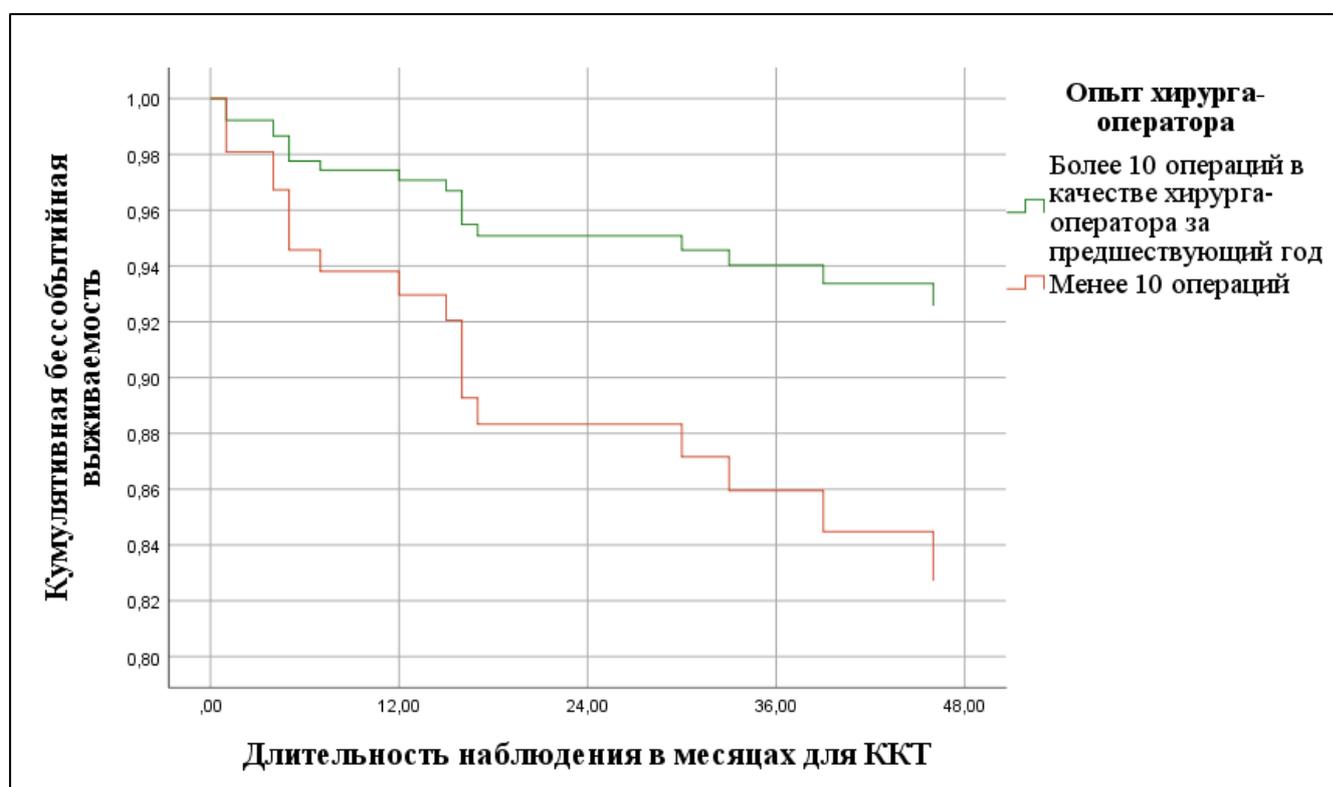


Рисунок 3.10.4 – График кумулятивной выживаемости (вероятности, что ККТ не случится) в течение периода наблюдения с учетом прогностических факторов в зависимости от опыта хирурга-оператора

Примечание: ККТ – кумулятивная контрольная точка (в данном случае – патоморфологически подтвержденный продолженный рост); в качестве прогностических факторов приняты статистически и клинически значимые предикторы «Стадия Fisch-Andrews ($\geq IIIa$)» и «Нерадикальная попытка удаления ЮАНОЧ в анамнезе»

Таблица 3.10.2 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки прогностических факторов развития продолженного роста

| Изучаемая переменная | Статистические показатели | | | |
|--|---------------------------|--------------|--------|-------|
| | ОР | 95%ДИ для ОР | | р |
| | | нижн. | верхн. | |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 4,947 | 1,974 | 12,402 | 0,001 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIa) | 5,438 | 1,760 | 16,806 | 0,003 |
| Опыт менее 10 операций за предшествующий год | 2,460 | 0,866 | 6,986 | 0,091 |

ОР – отношение рисков (Hazard Ratio), Exp(B); Хи-квадрат модели = 22,575 при $p < 0,001$; Метод ввода переменных – Backward LR (метод последовательного исключения)

Согласно данным, представленным на рисунке 3.10.4 и в таблице 3.10.7, кривая обучения хирурга-оператора является значимым прогностическим фактором развития продолженного роста в течение 46 месяцев после операции:

- 1) Переменная «Опыт менее 10 операций за предшествующий год» не была исключена из модели согласно критерию шагового отбора;
- 2) Опыт хирурга-оператора менее 10 операций в качестве хирурга-оператора за предшествующий год повышает риск развития продолженного роста в 2,5 раза (95%ДИ 0,9; 7,0);
- 3) Несмотря на то, что уровень статистической значимости относительно выше установленного порога, интервальная оценка подтвердила, что данная переменная может являться статистически значимой.

3.11 Результаты анализа общей и бессобытийной выживаемости пациентов с ювенильной ангиофибромой. Прогностические факторы нерадикального хирургического лечения, ухудшающие прогноз бессобытийной выживаемости

Графическое представление сравнительного анализа продолжительности послеоперационной госпитализации отображено на рисунке 3.11.1, результаты статистического анализа – в таблице 3.11.1.

Согласно данным, представленным на рисунке 3.10.1, медиана (Q1; Q3; min-max) продолжительности катамнестического наблюдения пациентов составила

- 1) 16,5 (10; 25; 2-75) мес. для группы А (отсутствие эмболизации);
- 2) 24,5 (7; 37; 1-86) мес. для группы Б (неполная эмболизация);
- 3) 45,0 (33; 59; 1-101) мес. для группы В (полная эмболизация).

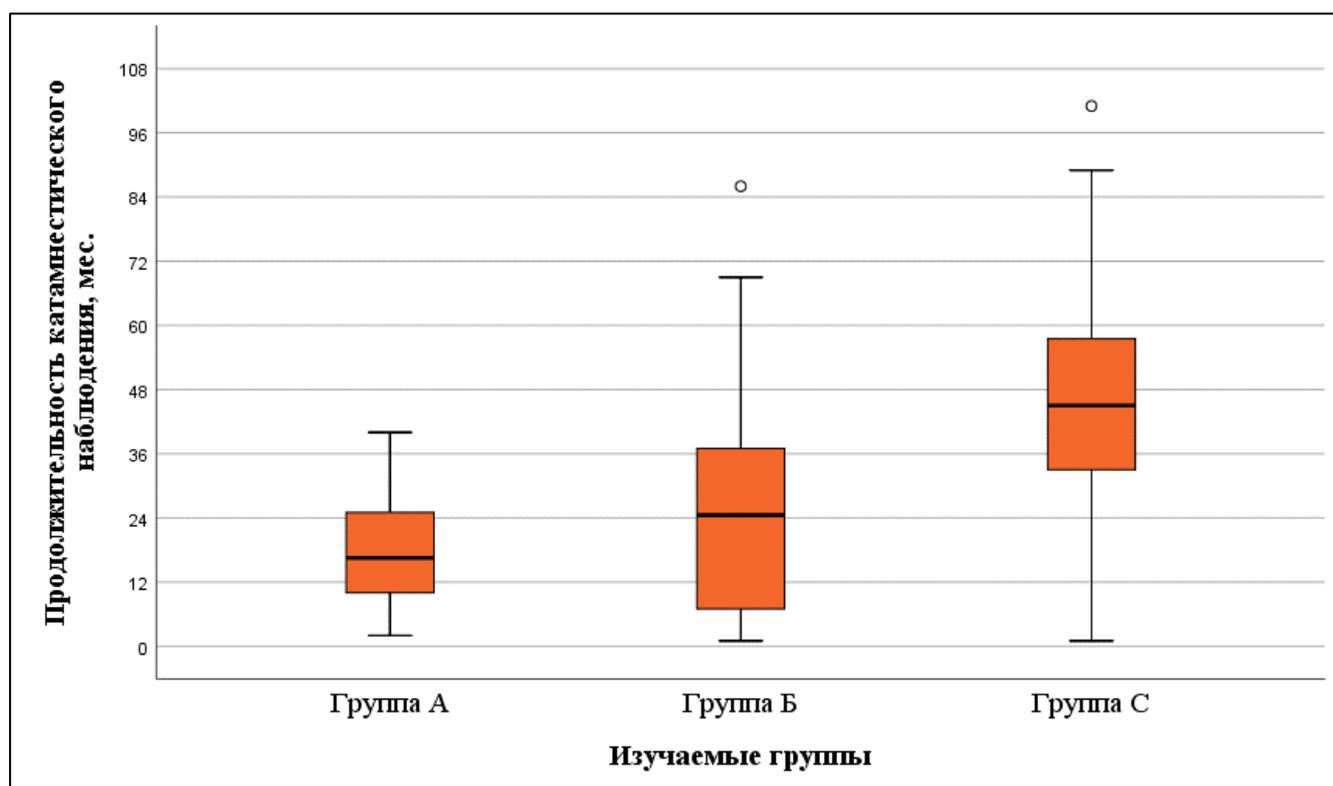


Рисунок 3.11.1. Графическое представление сравнительного анализа продолжительности катамнестического наблюдения в зависимости от степени предоперационной эмболизации

Примечание: Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация

Так, согласно данным, представленным на рисунке 3.10.1, продолжительность катамнестического наблюдения пациентов из группы А (отсутствие эмболизации) оказалась наименьшей. Данные различия обусловлены тем, что выполнение эмболизации по показаниям, применяемое в рутинной клинической практике, началось в 2018 году в связи с началом клинического исследования, проводимого в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и посвященного анализу влияния степени эмболизации на объем интраоперационной кровопотери. Однако в группе Б (неполная эмболизация) продолжительность катамнестического наблюдения также оказалась клинически значимо ниже, чем в группе В (полная эмболизация).

При выполнении статистического сравнительного анализа продолжительности катамнестического наблюдения также отмечались статистически значимые различия ($H\text{-test} = 3,873$; $Asymp.sig = 0,144$). Проведение апостериорного сравнения подтвердило, не выявило статистически значимых различий продолжительности наблюдения в группах А-Б ($U_{A-B}=683,0$ $p = 0,236$), однако клинически значимые различия наиболее длительной продолжительности наблюдения пациентов из группы В оказались статистически значимы ($U_{A-B}=260,0$ $Asymp Sig. 2\text{-tailed} < 0,001$; $U_{B-B}=758,0$ $Asymp Sig. 2\text{-tailed} < 0,001$).

Описанные различия могут повлиять на результаты сравнительного анализа кумулятивной бессобытийной выживаемости пациентов и должны быть учтены при интерпретации результатов данного анализа. В связи с невозможностью выполнения сравнительного анализа общей 5-летней выживаемости ввиду недостаточной продолжительности катамнестического наблюдения пациентов из группы А, было принято решение о проведении дифференциального анализа общей бессобытийной выживаемости и 3-летней бессобытийной выживаемости.

Графическое представление данных анализа кумулятивной бессобытийной выживаемости пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа в зависимости от степени эмболизации представлено на рисунке 3.11.2, результаты статистического анализа – в таблице 3.11.1.

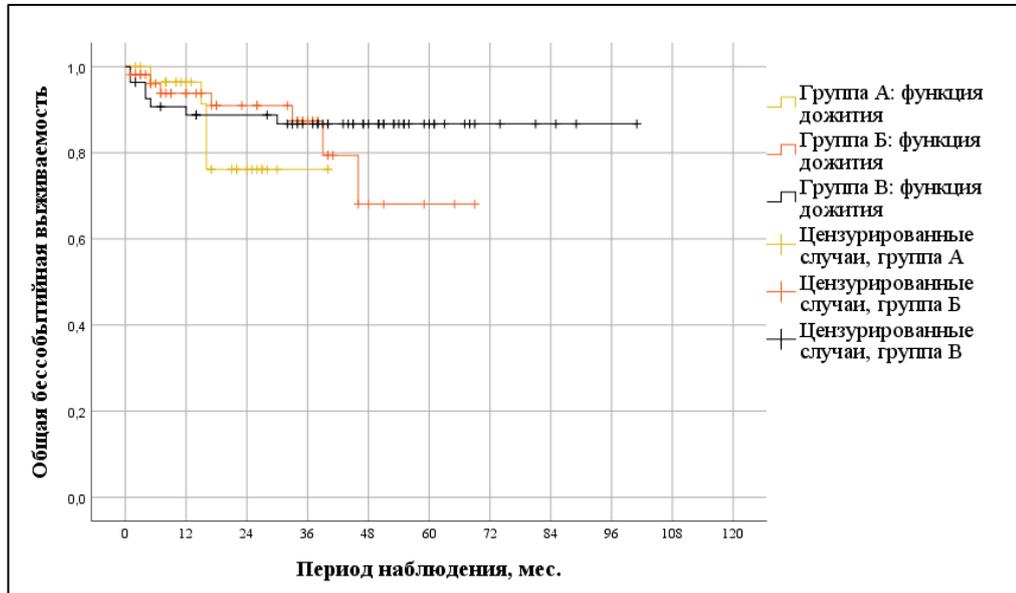


Рисунок 3.11.2. График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ювенильной ангиофибромой по группам в зависимости от степени эмболизации
Примечание: Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация

Согласно результатам сравнительного анализа общей бессобытийной выживаемости в зависимости от степени эмболизации, представленных на рисунке 3.11.2 и в таблице 3.11.1, отсутствовали статистически значимые различия среднего времени, свободного от продолженного роста ($p=0,459$; $p=0,459$; $p=0,459$). Однако общая бессобытийная выживаемость оказалась клинически значимо ниже в группе Б (неполная эмболизация) по сравнению с группой В (полная эмболизация): 68,1% против 86,7%. Среднее время, свободное от продолженного роста для общей выборочной совокупности пациентов, перенесших хирургическое удаление ювенильной ангиофибромы в условиях НМИЦ ДГОИ составило 85,3 мес. (SE 3,3; ДИ95% 78,7-91,9). Наличие клинически значимых различий среднего времени, свободного от продолженного роста не могут быть приняты на веру ввиду наличия ранее выявленных различий продолжительности катамнестического наблюдения

пациентов (представлены на рисунке 3.10.1) и требуют проведения сравнительного анализа 3-летней бессобытийной выживаемости.

Таблица 3.11.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки общей бессобытийной выживаемости в зависимости от степени эмболизации

| Группа сравнения | Общая бессобытийная выживаемость, % (SE) | Среднее время, свободное от продолженного роста, мес. (ДИ95%) | SE | Статистический критерий | | |
|---|--|---|-----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | | Log Rank (Mantel-Cox) | Breslow (Generalized Wilcoxon) | Tarone-Ware |
| Группа А | 76,1 (0,09) | 33,8 (29,1; 38,6) | 2,4 | $\chi^2 = 1,559$ $p = 0,459$ | $\chi^2 = 0,553$ $p = 0,766$ | $\chi^2 = 0,863$ $p = 0,650$ |
| Группа Б | 68,1 (0,13) | 57,2 (49,3; 65,2) | 4,1 | | | |
| Группа А | 86,7 (0,05) | 88,7 (80,2; 97,2) | 4,3 | | | |
| Общая выборка | - | 85,3 (78,7; 91,9) | 3,4 | | | |
| Группа А – отсутствие эмболизации (n=30); Группа Б – неполная эмболизация (n=54); Группа В – полная эмболизация (n=55) | | | | | | |

Результаты сравнительного анализа общей 3-летней бессобытийной выживаемости представлены в таблице 3.10.2.

Таблица 3.11.2 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки общей 3-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от степени эмболизации

| Группа сравнения | Общая 3-летняя бессобытийная выживаемость, % (SE) | Медиана времени, свободного от продолженного роста, мес | Статистический критерий | | |
|---|---|---|----------------------------|----|-------|
| | | | Wilcoxon (Gehan) Statistic | df | Sig. |
| Группа А | 74 (0,10) | 36 | 0,499 | 2 | 0,779 |
| Группа Б | 67 (0,13) | 36 | | | |
| Группа А | 87 (0,05) | 36 | | | |
| Группа А – отсутствие эмболизации (n=30); Группа Б – неполная эмболизация (n=54); Группа В – полная эмболизация (n=55) | | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.11.2, результаты сравнительного анализа общей 3-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от степени эмболизации не противоречат анализу общей бессобытийной выживаемости, представленного на рисунке 3.10.2 и в таблице 3.10.1, однако проведение данного анализа подтвердило отсутствие клинически

значимых различий продолжительности времени, свободного от продолженного роста вне зависимости от степени эмболизации.

В ходе одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса (результаты представлены в таблицах 3.11.3-3.11.4 и на рисунках 3.11.3-3.11.4) были выявлены прогностически факторы ухудшения бессобытийного прогноза пациентов с ювенильной ангиофибромой:

- 1) «Нерадикальная попытка удаления в анамнезе»;
- 2) «Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb)»;
- 3) «Опыт хирурга-оператора менее 10 операций» - в случае новообразования \leq IIIa стадии по Fisch-Andrews, в случае более высокой стадии порог кривой обучаемости следует повысить;
- 4) «Деструкция большого крыла клиновидной кости».

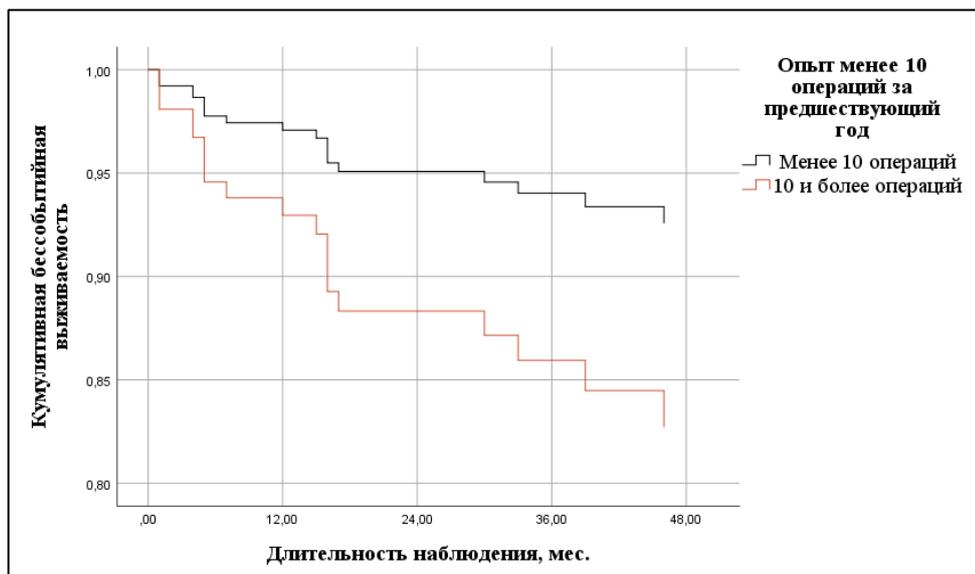


Рисунок 3.11.3. График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ювенильной ангиофибромой в зависимости опыта хирурга-оператора согласно регрессионному анализу Кокса (Стадия Fisch-Andrews \geq IIIa)

Примечание: в качестве прогностических факторов учитывались переменные «Стадия Fisch-Andrews \geq IIIa», «Нерадикальная операция в анамнезе», «Опыт хирурга-оператора менее/более 10 операций за предшествующий год»

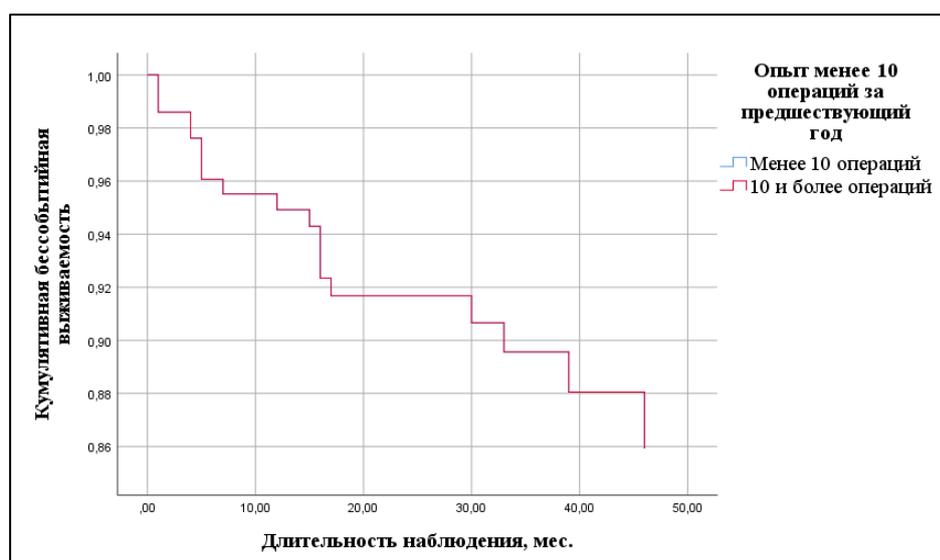


Рисунок 3.11.4 – График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ювенильной ангиофибромой согласно регрессионному анализу Кокса (Стадия Fisch-Andrews \geq IIIb)

Примечание: в качестве прогностических факторов учитывались переменные «Стадия Fisch-Andrews \geq IIIa», «Нерадикальная операция в анамнезе»

Таблица 3.11.3 – Наиболее значимые результаты сравнительной межгрупповой оценки продолжительности бессобытийной выживаемости в зависимости от степени эмболизации при включении переменной «Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIa)»

Примечание: ОР – отношение рисков (Hazard ratio); ДИ-доверительный интервал Хи-квадрат многофакторной модели = 22,575 при $p < 0,001$

| Показатель | Однофакторный анализ Кокса | | | Многофакторный анализ Кокса | | |
|---|----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|------------|--------------|
| | ОР | ДИ | p | ОР | ДИ | p |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 4,13 | 1,68 - 10,18 | 0,002 | 4,95 | 1,97-12,40 | 0,001 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIa) | 3,80 | 1,26 - 11,50 | 0,018 | 5,44 | 1,76-16,81 | 0,003 |
| Опыт менее 10 операций | 2,54 | 0,90 - 7,14 | 0,078 | 2,46 | 0,87-6,99 | 0,091 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb) | 3,28 | 2,28 - 8,44 | 0,014 | - | - | - |
| Деструкция большого крыла | 2,02 | 0,82 - 4,97 | 0,127 | 1,77 | 0,62 -5,02 | 0,286 |

Таблица 3.11.4 – Наиболее значимые результаты сравнительной межгрупповой оценки продолжительности бессобытийной выживаемости в зависимости от степени эмболизации при включении переменной «Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb)»

*Примечание: ОР – отношение рисков (Hazard ratio); ДИ-доверительный интервал
Хи-квадрат многофакторной модели = 20,495 при $p < 0,001$*

| Показатель | Многофакторный анализ Кокса | | |
|---|-----------------------------|------------|------------------|
| | ОР | ДИ | p |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 5,67 | 2,20-14,58 | <0,001 |
| Стадия Fisch-Andrews (\geq IIIb) | 4,90 | 1,81-13,30 | 0,002 |
| Опыт менее 10 операций | 2,13 | 0,75-6,04 | 0,155 |
| Деструкция большого крыла | 1,90 | 0,63 -5,77 | 0,258 |

Стоит отметить, что такие факторы, как степень эмболизации ($p=0,494-0,739$), наличие биопсии ($p=0,669-0,692$) или полипотомии ($p=0,464-0,496$) в анамнезе, интраоперационная кровопотеря выше 15%ОЦК ($p=0,321-0,459$) или 30%ОЦК ($p=0,454-0,540$) не являлись статистически значимыми предикторами ухудшения прогноза пациента и были последовательно исключены из моделей согласно критерию шагового отбора исключения из модели (при значении вероятности переменной $\leq 0,01$) в случае включения таких переменных как «деструкция большого крыла клиновидной кости» и/или «нерадикальная попытка удаления ангиофибromы».

Резюмируя данные, представленные в таблицах 3.11.1-3.11.2, первичные пациенты, с I-IIIa стадией Fisch-Andrews (без деструкции большого крыла клиновидной кости) при условии, что хирург-оператор обладает опытом не менее 10 операций в качестве хирурга-оператора по удалению ювенильной ангиофибromы за предшествующий год, обладали наиболее благоприятным прогнозом, перечисленные же в таблицах 3.11.3-3.11.4 показатели, являлись прогностическими факторами нерадикального удаления ювенильной ангиофибromы и наличия продолженного роста с клинической презентацией.

3.12 Результаты сравнительного анализа фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения ювенильной ангиофибromы

С целью проведения адекватного фармакоэкономического анализа все пациенты были разделены на 5 подгрупп в зависимости от степени эмболизации опухоли на предоперационном этапе и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии:

- 1) Без эмболизации (группа А) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- 2) Без эмболизации (группа А), но с интраоперационной гемотрансфузией;
- 3) С неполной эмболизацией (группа Б) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- 4) С субтотальной эмболизацией (группа Б), но с интраоперационной гемотрансфузией;
- 5) С тотальной эмболизацией (группа В) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- 6) С тотальной эмболизацией (группа В), но с интраоперационной гемотрансфузией.

Для каждого пациента был проведен расчет прямых и непрямых затрат, показателя общих затрат (стоимость, руб.) на проведенное лечение, также было произведено мапирование результатов субъективной оценки пациентами качества жизни согласно опроснику SF-36 в показатели, характеризующие эффективность лечения (EQ-5D) по группам пациентов в зависимости от степени эмболизации опухоли на предоперационном этапе и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии. Данные вычисления позволили определить коэффициент «затраты-полезность» (CUR) для каждой группы пациентов. В связи с

громоздкостью вычислений, были представлены кумулятивные результаты проведенных расчетов стоимости лечения, оценок эффективности проведенного лечения и коэффициента «затраты-полезность» (CUR), отраженные в таблице 3.12.1.

Таблица 3.12.1 – Кумулятивные результаты оценки стоимости и эффективности, коэффициента «затраты-полезность» (CUR) методов лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии

| Группа пациентов, степень эмболизации | Наличие трансфузий | Стоимость, руб. Ме | Оценка эффективности (EQ-5D) Ме | Коэффициент «затраты-полезность» (CUR) Ме |
|--|--------------------|--------------------|---------------------------------|---|
| Группа А | Нет | 263844 | 0,938 | 281283 |
| | Да | 351020 | 0,942 | 372632 |
| Группа Б | Нет | 354379 | 0,935 | 379014 |
| | Да | 489260 | 0,922 | 530650 |
| Группа В | Нет | 331519 | 0,921 | 359955 |
| | Да | 460329 | 0,909 | 506412 |
| Группа А – отсутствие эмболизации; Группа Б – неполная эмболизация; Группа В – полная эмболизация | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 3.12.1, наименьшим коэффициентом «затраты-полезность» (CUR), а значит, наилучшей фармакоэкономической приемлемостью, обладал метод эндоскопического клипирования в отсутствие эмболизации и интраоперационной гемотрансфузии (281283 против 379014 и 359955 для отсутствия эмболизации, неполной и полной эмболизации соответственно в случае отсутствия гемотрансфузии).

В случае наличия интраоперационной гемотрансфузии метод эндоскопического клипирования в отсутствие эмболизации также оказался наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения (372632 против 530650 и 506412 для отсутствия эмболизации, неполной и полной эмболизации соответственно в случае наличия гемотрансфузии), что также отражено в таблице 3.12.1. При этом коэффициент «затраты-полезность» в группах без эмболизации (группа А) с гемотрансфузией и с субтотальной эмболизацией (группа Б) без гемотрансфузии были сопоставимы, что демонстрирует клинически значимые недостатки неполной эмболизации с точки зрения фармакоэкономической оценки (представлены в таблице 3.12.1).

С учетом, что эффективность сравниваемых методов лечения статистически значимо не отличалась в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия гемотрансфузии, инкрементальный фармакоэкономический анализ не проводился. В связи с этим, был проведён анализ минимизации затрат (СМА), а также оценка на основе рекомендаций Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR).

Результаты выполненного анализа минимизации затрат представлены в таблицах 3.12.2 - 3.12.4.

Таблица 3.12.2 – Результаты анализа минимизации затрат (СМА) метода лечения, при котором выполнялось эндоскопическое клипирование без эмболизации (группа А) на предоперационном этапе в случае отсутствия/наличия гемотрансфузии

| Наличие эмболизации | Наличие трансфузий | Анализ минимизации затрат (СМА) |
|--|--------------------|---------------------------------|
| При проведении анализа все группы сравнивались с группой с отсутствием эмболизации и трансфузий | | |
| Группа А | Нет | Const(0) |
| | Да | 84696 |
| Группа Б | Нет | 86480 |
| | Да | 221744 |
| Группа В | Нет | 64744 |
| | Да | 193544 |
| При проведении анализа все группы сравнивались с группой с отсутствием эмболизации и наличием трансфузий | | |
| Группа А | Нет | -84696 |
| | Да | Const(0) |
| Группа Б | Нет | 1784 |
| | Да | 137048 |
| Группа В | Нет | -19952 |
| | Да | 108848 |

Таблица 3.12.3 – Результаты анализа минимизации затрат (СМА) метода лечения, при котором выполнялось субтотальная деваскуляризация образования на предоперационном этапе (группа Б) в случае отсутствия/наличия гемотрансфузии

| Наличие эмболизации | Наличие трансфузий | Анализ минимизации затрат (СМА) |
|---|--------------------|---------------------------------|
| При проведении анализа все группы сравнивались с группой с неполной эмболизацией и отсутствием трансфузий | | |
| Группа А | Нет | -86480 |
| | Да | -1784 |
| Группа Б | Нет | Const(0) |
| | Да | 135264 |
| Группа В | Нет | -21736 |
| | Да | 107064 |
| При проведении анализа все группы сравнивались с группой с неполной эмболизацией и наличием трансфузий | | |
| Группа А | Нет | -221744 |
| | Да | -137048 |
| Группа Б | Нет | -135264 |
| | Да | Const(0) |
| Группа В | Нет | -157000 |
| | Да | -28200 |

Таблица 3.12.4 – Результаты анализа минимизации затрат (СМА) метода лечения, при котором выполнялось тотальная деваскуляризация образования на предоперационном этапе (группа Б) в случае отсутствия/наличия гемотрансфузии

| Наличие эмболизации | Наличие трансфузий | Анализ минимизации затрат (СМА) |
|--|--------------------|---------------------------------|
| При проведении анализа все группы сравнивались с группой с отсутствием эмболизации и трансфузий | | |
| Группа А (без эмболизации) | Нет | -64744 |
| | Да | 19952 |
| Группа Б (субтотальная) | Нет | 21736 |
| | Да | 157000 |
| Группа В (тотальная) | Нет | Const(0) |
| | Да | 128800 |
| При проведении анализа все группы сравнивались с группой с отсутствием эмболизации и наличием трансфузий | | |
| Группа А (без эмболизации) | Нет | -193544 |
| | Да | -108848 |
| Группа Б (субтотальная) | Нет | -107064 |
| | Да | 28200 |
| Группа В (тотальная) | Нет | -128800 |
| | Да | Const(0) |

Согласно данным, представленным в таблицах 3.12.2 - 3.12.4, согласно результатам проведенного анализа минимизации затрат, можно сделать вывод, что метод лечения ювенильной ангиофибромы, представленный в группе А (отсутствие эмболизации), при котором проводится эндоскопическое клипирование ВЧА в отсутствие интраоперационной гемотрансфузии является строго предпочтительным по сравнению с остальными сравниваемыми методами. Однако стоимость всех сравниваемых методов лечения не превышала порога готовности платить (результаты расчета порога готовности платить отражены в таблице 3.12.5).

Таблица 3.12.5 – Результаты расчета порога готовности платить (ПГП) при лечении ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа

| Степень учета паритета покупательной способности (ППС) | ВВП на душу населения, руб. | ВВП на душу населения по данным всемирного банка на 2019, USD | ПГП, руб. | ПГП, USD |
|--|-----------------------------|---|-----------|----------|
| Без учёта ППС (в номинальном выражении)* | 738404 | 11581 | 2215212 | 34743 |
| С учётом ППС** | 660657 | 29181 | 1981971 | 87543 |
| *1 USD = 63,76 руб. (по курсу на 09 июля 2019 года); **1 USD = 22,64 руб. (с учётом паритета покупательной способности, рассчитанной по индексу Биг Мака) | | | | |

Резюмируя результаты фармакоэкономической оценки хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа, следует отметить, что, несмотря на то что стоимость всех сравниваемых методов лечения не превышала порога готовности платить (263844 – 489260 руб. ниже ПГП с учетом ППС 1981971 руб.), наилучшими показателями фармакоэкономической приемлемости обладала тактика лечения, представленная в группе А (отсутствие эмболизации) в условиях отсутствия гемотрансфузии, наихудшей – в группе Б (неполная эмболизация) вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии.

3.13 Протокол оптимизации хирургического лечения ювенильной ангиофибromы

Оптимизированный протокол диагностики, маршрутизации и хирургического лечения ювенильной ангиофибromы отображен на рисунке 3.13.1.

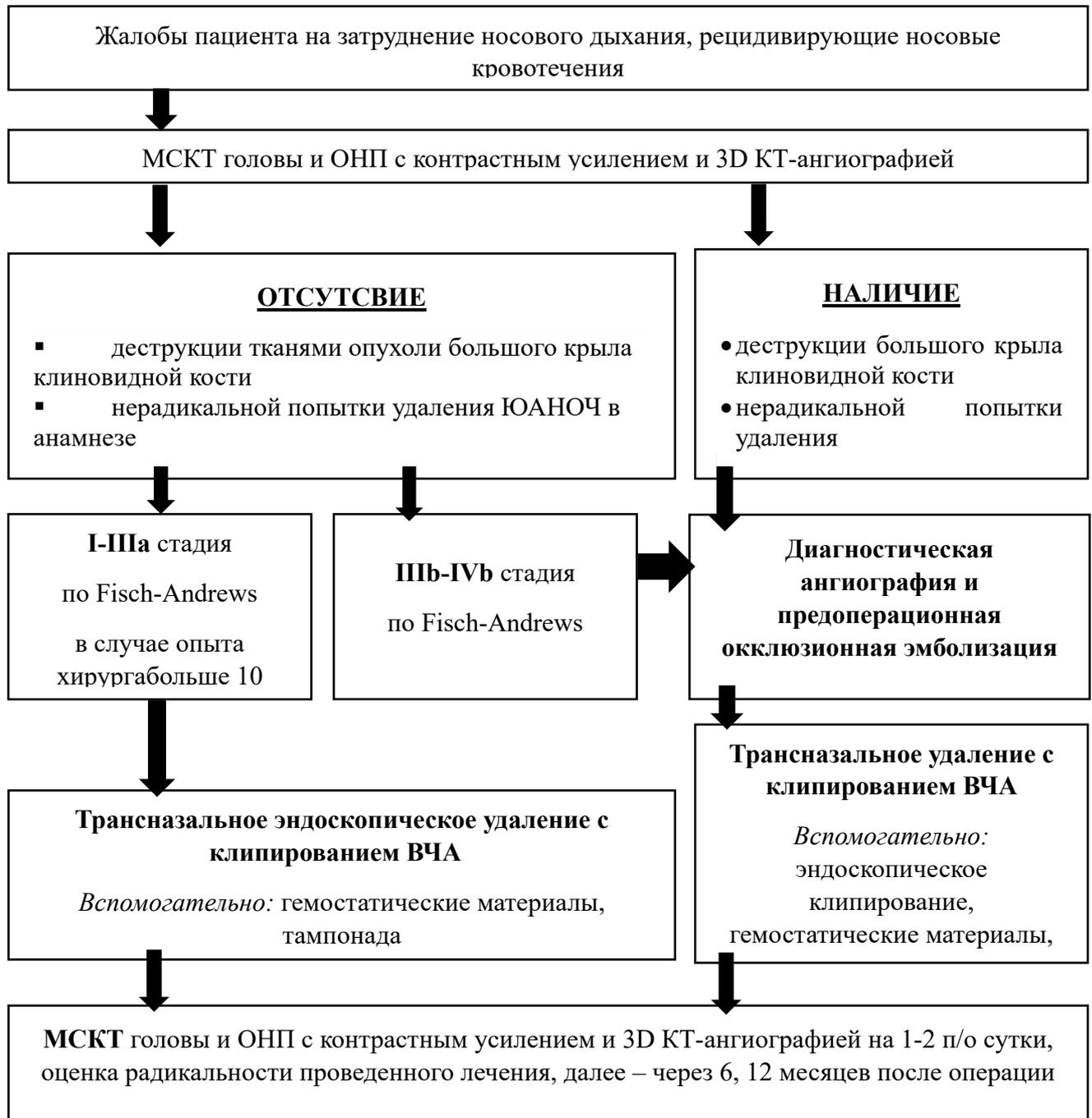


Рисунок 3.13.1. Оптимизированный протокол диагностики, маршрутизации и хирургического лечения ювенильной ангиофибromы носоглотки и основания черепа для специализированного ЛПУ (опыт хирурга-оператора не менее 10 операций за предшествующий год)

ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГРУППА КОСТНО-ФИБРОЗНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

4.1 Объекты исследования

Блок-схема дизайна исследования, описывающая процедуру формирования выборочной совокупности пациентов с костно-фиброзными неоплазиями параменингеальной локализации, представлена на рисунке 6.



Рисунок 4.1.1. Блок-схема дизайна исследования, описывающая выборочную совокупность костно-фиброзных неоплазий

*Примечание: *Причина № 1 – отсутствие данных по ключевым исходам;*

***Причина № 2 – отказ от участия в исследовании.*

В ходе проведения исследования согласно критериями исключения из исследования выбыли 6 пациентов, закончили исследование 82 пациента. В диссертационной работе в группе неоплазий костно-фиброзной природы изучены результаты хирургического лечения 82 пациентов, которые были распределены по группам в зависимости от метода хирургического лечения (хирургического доступа):

1) в группу А (эндоскопический доступ) изначально был включен 21 пациент, у которых хирургическое лечение выполнялось исключительно трансназально эндоскопически. Исследование завершило 20 пациентов (данные представлены на рисунке 4.1.1);

2) в группу Б (комбинированный доступ) изначально было включено 25 пациентов, у которых хирургическое лечение было комбинированным: трансназальным эндоскопическим с элементами открытой хирургии. Завершили исследование 23 пациента (данные представлены на рисунке 4.1.1);

3) в группу В (открытый доступ) изначально было включено 42 пациентов, у которых трансназальная эндоскопическая хирургия не была представлена. Согласно данным, представленным на рисунке 4.1.1, 39 пациентов завершили исследование.

Характеристика распределения пациентов по группам в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии и вида хирургического доступа представлено в таблице 4.1.1 и не нуждается в пояснении.

Таблица 4.1.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки анамнестических данных и оценки затруднения дыхания у пациентов на предоперационном этапе

| Нозология | Вид хирургического доступа | | |
|---|----------------------------|----------|----------|
| | Группа А | Группа Б | Группа В |
| Костно-фиброзная дисплазия | 13 | 17 | 25 |
| Ювенильная оссифицирующая фиброма | 7 | 6 | 14 |
| Костно-фиброзные неоплазии (всего) | 20 | 23 | 39 |
| Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; Группа В – открытый доступ | | | |

4.2 Сравнительная характеристика предоперационных данных пациентов с костно-фиброзными неоплазиями

В таблице 4.2.1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных анамнеза заболевания, клинической презентации, антропометрических особенностей пациентов с фиброзной дисплазией после распределения пациентов по группам исследования.

Таблица 4.2.1 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных анамнеза заболевания, клинической презентации и антропометрических особенностей пациентов с фиброзной дисплазией после распределения пациентов по группам исследования.

| Исследуемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа |
|--|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | Группа А (n=13) | Группа Б (n=17) | Группа В (n=25) | |
| Возраст пациента (дебют заболевания), в годах | 9,0 (7,5;11,5; 3,8-12,2) | 7,7 (3,7;12,3; 1,9-16,1) | 8,8 (5,0;11,6; 1,0-16,8) | H-test = 0,232 p=0,891 |
| Возраст пациента (операция), в годах | 10,8 (8,7;12,7; 8,1-13,4) | 11,4 (7,2;14,0; 3,5-16,3) | 10,8 (8,5;13,0; 2,2-17,8) | H-test = 0,016 p=0,992 |
| Длительность наблюдения ¹ , в мес. | 10,0 (3,7;25,3; 2,6-30,7) | 12,6 (3,5;21,4; 2,3-71,5) | 12,0 (5,2;48,6; 1,6-136,0) | H-test = 1,640 p=0,440 |
| Затрудненное дыхание (NOSE) ² | 6 (46,1) | 13 (76,5) | 19 (76,5) | $\chi^2_{(2)} = 3,972$ p=0,137 |
| Отсутствие носового дыхания (NOSE) ² | 7 (53,9) | 4 (23,5) | 6 (76,5) | |
| Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – комбинированный доступ; Группа В – открытый доступ; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); 1 – Длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза; 2 – согласно рекомендациям ААО-HNS, 26-50 баллов по шкале NOSE интерпретировались в качестве затрудненного носового дыхания, 51-100 баллов NOSE оценивалось, как отсутствие носового дыхания | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.2.1, после распределения пациентов с фиброзной дисплазией по группам исследования вне зависимости от

вида хирургического доступа отсутствовали клинически и статистически значимые различия данных анамнеза заболевания, клинической презентации и антропометрических особенностей пациентов с фиброзной дисплазией.

В таблице 4.2.2 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных анамнеза заболевания, клинической презентации, антропометрических особенностей пациентов с фиброзной дисплазией после распределения пациентов по группам исследования.

Таблица 4.2.2 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных анамнеза заболевания, клинической презентации и антропометрических особенностей пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой после распределения пациентов по группам исследования.

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | Группа А (n=7) | Группа Б (n=6) | Групп В (n=14) | |
| Возраст пациента (дебют заболевания), в годах | 8,8 (5,0;11,0; 0,7-12,7) | 9,8 (5,7;11,3; 1,8-12,4) | 10,0 (8,3;13,5; 2,6-17,5) | H-test = 0,973 p=0,615 |
| Возраст пациента (операция), в годах | 10,7 (5,2;11,4; 1,0-13,0) | 10,4 (6,1;13,1; 2,1-15,4) | 10,8 (9,3;13,9; 2,8-17,8) | H-test = 0,520 p=0,771 |
| Длительность наблюдения ¹ , в мес. | 3,4 (2,6;17,5; 1,8-35,3) | 6,1 (3,2;24,3; 2,8-35,3) | 3,8 (1,7;10,8; 1,6-86,8) | H-test = 0,555 p=0,758 |
| Затрудненное дыхание (NOSE) ² | 2 (29) | 2 (33) | 5 (36) | Расчет не требуется |
| Отсутствие носового дыхания (NOSE) ² | 5 (71) | 4 (67) | 9 (64) | |
| <p>Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – комбинированный доступ; Группа В – открытый доступ; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Ме (Q1; Q3; min-max); 1 – Длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза; 2 – согласно рекомендациям ААО-HNS, 26-50 баллов по шкале NOSE интерпретировались в качестве затрудненного носового дыхания, 51-100 баллов NOSE оценивалось, как отсутствие носового дыхания</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.2.1, после распределения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой по группам исследования

вне зависимости от вида хирургического доступа отсутствовали клинически и статистически значимые различия данных анамнеза заболевания, клинической презентации и антропометрических особенностей пациентов.

Результаты сравнительного межгруппового анализа данных анамнеза заболевания, клинической презентации, антропометрических особенностей пациентов в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии, представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных анамнеза заболевания, клинической презентации, антропометрических особенностей пациентов в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии

| Изучаемая переменная | Нозология | | | Результаты статистического анализа* |
|--|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|
| | ФД (n=55) | ЮОФ (n=27) | КФ (n=82) | |
| Возраст пациента (дебют заболевания), в годах | 8,6 (4,9;11,7; 1,0-16,8) | 9,7 (7,5;12,3; 0,7-17,5) | 9,1 (5,3;11,8; 0,7-17,5) | U = 462,0 p = 0,404 |
| Возраст пациента (операция), в годах | 10,8 (8,7;12,9; 1,4-17,0) | 10,7 (9,1;12,7; 1,0-17,8) | 10,7 (8,9;12,9; 1,0-17,8) | U = 533,0 p = 0,835 |
| Длительность наблюдения ¹ , в мес. | 11,9 (3,8;33,1; 1,6-136,0) | 3,8 (2,8;12,0; 1,6-86,9) | 10,1 (3,3;29,6; 1,6-136,0) | U = 345,0 p=0,021 |
| Затрудненное дыхание (NOSE) ² | 38 (69,1) | 9 (33,3) | 47 (57,3) | $\chi^2_{(1)} = 9,521$ p=0,002 |
| Отсутствие носового дыхания (NOSE) ² | 17 (30,9) | 18 (66,7) | 35 (42,7) | |
| <p>ФД – фиброзная дисплазия, ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма, КФ – костно-фиброзная неоплазия; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); 1 – Длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза; 2 – согласно рекомендациям ААО-ННС, 26-50 баллов по шкале NOSE интерпретировались в качестве затрудненного носового дыхания, 51-100 баллов NOSE оценивалось, как отсутствие носового дыхания;</p> <p>* Для оценки уровня значимости отличий применялся U test – U-критерий Mann-Whitney и $\chi^2_{(1)}$ – χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.2.3, нозология фиброзно-костной неоплазии не оказывает значимого влияния на

1) Возраст дебюта заболевания (инициальное развитие клинической презентации), медиана возраста пациентов составила 8,6 и 9,7 лет для ФД и ЮОФ соответственно ($U = 462,0$; $p = 0,404$). Однако стоит отметить, что, несмотря на отсутствие статистически и клинически значимых различий дебюта клинических проявления, инициальная клиническая презентация фиброзной дисплазии отмечается клинически значимо раньше, чем при наличии ювенильной оссифицирующей фибромы: дебют ФД в 65% случаев приходился на возраст 4,9 - 11,7 лет против 7,5 - 12,3 лет соответственно;

2) Возраст выполнения хирургического лечения не зависел от нозологии костно-фиброзной неоплазии: 10,8 (8,7;12,9) лет для фиброзной дисплазии против 10,7 (9,1;12,7) лет для ювенильной оссифицирующей фибромы ($U = 533,0$; $p = 0,835$).

Важно отметить наличие клинически и статистически значимого влияния нозологии костно-фиброзной дисплазии на клиническую картину заболевания и длительности постановки корректного диагноза. Данные особенности более подробно изучены при оценке эффективности дифференциальной диагностики фиброзной дисплазии и ювенильной оссифицирующей фибромы в подглаве 4.5.

Резюмируя результаты сравнительного анализа данных, полученных на предоперационном этапе (приведены в таблицах 4.2.1-4.2.3), ввиду наличия клинически и статистически значимых различий клинической презентации фиброзной дисплазии и ювенильной оссифицирующей фибромы при проведении сравнительного анализа результатов диагностики и хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий параменингеальной локализации, следует учитывать нозологию при проведении исследования и интерпретации полученных данных.

4.3 Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов с костно-фиброзными неоплазиями параменингеальной локализации

В таблице 4.3.1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с фиброзной дисплазией, полученных на интраоперационном этапе, в зависимости от применяемого хирургического доступа. Анализ подверглись показатели, характеризующие продолжительность хирургического этапа операции, объем интраоперационной кровопотери и частоту проводимой гемотрансфузии.

Таблица 4.3.1 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с фиброзной дисплазией, полученных на интраоперационном этапе в зависимости от применяемого хирургического доступа

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | Группа А (n=13) | Группа Б (n=17) | Групп В (n=25) | |
| Продолжительность хирургического этапа операции, в мин | 110 (95;170; 35-250) | 190 (140;230; 30-355) | 160 (100;187; 50-320) | H-test = 3,463 p=0,177 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в мл | 136 (77;300; 35-400) | 165 (127;237; 50-350) | 167 (63;167; 30-400) | H-test = 0,884 p=0,643 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в % ОЦК | 6,6 (3,1;9,8; 1,4-11,3) | 7,7 (5,2;9,9; 2,3-16,1) | 6,6 (2,7;11,3; 1,4-18,4) | H-test = 1,169 p=0,557 |
| Кровопотеря выше 15%ОЦК, n (%) | - | 1 (6) | 1 (4) | |
| Выполнение гемотрансфузии, n (%) | - | 1 (6) | 2 (8) | Расчет не требуется |
| Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – комбинированный доступ; Группа В – открытый доступ; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); * Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: H-test – H-критерий Kruskal-Wallis | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.3.1, выбор хирургического доступа не оказывал ни клинически ни статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери и частоту выполнения гемотрансфузии при хирургическом лечении фиброзной дисплазии параменингеальной локализации.

Однако продолжительность хирургического этапа клинически значимо зависела от хирургического доступа. Более подробно данные показатели изучены в подглаве 4.6, посвященной анализу периоперационной безопасности пациентов с костно-фиброзными неоплазиями.

В таблице 4.3.2 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой, полученных на интраоперационном этапе, в зависимости от применяемого хирургического доступа. Анализу подверглись показатели, характеризующие продолжительность хирургического этапа операции, объем интраоперационной кровопотери и частоту проводимой гемотрансфузии.

Таблица 4.3.2 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой, полученных на интраоперационном этапе в зависимости от применяемого хирургического доступа

| Исследуемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|--|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|
| | Группа А (n=7) | Группа Б (n=6) | Группа В (n=14) | |
| Продолжительность хирургического этапа операции, в мин | 110 (83;150; 80-170) | 165 (150;230; 150-270) | 170 (80;558; 50-720) | H-test = 1,552 p=0,460 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в мл | 300 (155;2050; 10-2900) | 450 (85;913; 40-1400) | 450 (375;1400; 250-2000) | H-test = 0,306 p=0,858 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в % ОЦК | 13,8 (5,6;99,0; 0,9-116,5) | 32,5 (2,4;42,0; 2,0-43,0) | 25,0 (17,3;52,8; 6,8-95,2) | H-test = 0,232 p=0,891 |
| Кровопотеря выше 15%ОЦК, n (%) | 2 (29) | 3 (50) | 9 (64) | p (А-Б) = 0,286; p (А-В) = 0,183; p (Б-В) = 1,000 |
| Выполнение гемотрансфузии, n (%) | 2 (29) | 2 (33) | 6 (43) | Расчет не требуется |
| Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – комбинированный доступ; Группа В – открытый доступ; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); * Для оценки уровня значимости отличий применялся H-test – H-критерий Kruskal-Wallis и p _(А-Б) – уровень значимости точного двустороннего Fisher’s Exact Test (2-sided) с указанием групп сравнения | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.3.2, в отсутствие статистической значимости (что может быть объяснено относительно малым объемом изучаемой выборочной совокупности), продолжительность хирургического этапа операции, объем интраоперационной кровопотери и частота выполнения гемотрансфузии клинически значимо зависят от выбора хирургического доступа. Более подробно данные показатели изучены в подглаве 4.6.

Результаты сравнительного межгруппового анализа данных продолжительности хирургического этапа операции, объема интраоперационной кровопотери и частоты проводимой гемотрансфузии в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии, представлены в таблице 4.3.3.

Таблица 4.3.3 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных продолжительности хирургического этапа операции, объема интраоперационной кровопотери и частоты проводимой гемотрансфузии в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии

| Изучаемая переменная | Нозология | | | Результаты статистического анализа* |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| | ФД (n=55) | ЮОФ (n=27) | КФ (n=82) | |
| Продолжительность хирургического этапа операции, в мин | 157 (100;220; 30-355) | 150 (88;288; 50-720) | 157 (100;220; 30-720) | U = 463,0 p = 0,952 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в мл | 150 (100; 250; 30-400) | 450 (285;1100; 10-2900) | 200 (100;350; 10-2900) | U = 202,0 p < 0,001 |
| Объем интраоперационной кровопотери, в % ОЦК | 7,4 (4,0;10,8; 1,4-18,4) | 27,3 (11,2;45,0; 0,9-116,7) | 8,4 (4,4; 12,4; 0,8-116,7) | U = 204,0 p < 0,001 |
| Кровопотеря выше 15%ОЦК, n (%) | 2 (3,6) | 14 (51,9) | 16 (19,2) | $\chi^2_{(1)} = 26,369$ p < 0,001 |
| Выполнение гемотрансфузии, n (%) | 3 (5,5) | 10 (37,0) | 13 (15,9) | p (ФД - юоф) = 0,001 |
| ФД – фиброзная дисплазия, ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма, КФ – костно-фиброзная неоплазия; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); * Для оценки уровня значимости отличий применялся U test – U-критерий Mann-Whitney и p _(А-Б) – уровень значимости точного двустороннего Fisher’s Exact Test (2-sided) с указанием групп сравнения и $\chi^2_{(1)}$ – χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.3.3, нозология фиброзно-костной неоплазии не оказывает клинически и статистически значимого влияния на продолжительность хирургического этапа операции. Однако объем интраоперационной кровопотери и частота выполнения интраоперационной гемотрансфузии клинически и статистически значимо зависят от рассматриваемой нозологии костно-фиброзной неоплазии. Более подробно данные показатели изучены в подглаве 4.6, посвященной анализу периоперационной безопасности пациентов с костно-фиброзными неоплазиями.

Резюмируя результаты сравнительного анализа данных, полученных на интраоперационном этапе (приведены в таблицах 4.3.1-4.3.3), ввиду наличия клинически и статистически значимых различий объема интраоперационной кровопотери и частоты интраоперационного выполнения гемотрансфузии в зависимости от рассматриваемой нозологии, целесообразно применение дифференциального подхода к анализу периоперационной безопасности пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой. Дифференциальный анализ периоперационной безопасности в зависимости от изучаемой нозологии костно-фиброзных неоплазий представлен в подглаве 4.6.

4.4 Сравнительная характеристика послеоперационных данных пациентов с рабдомиосаркомой

В таблице 4.4.1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с фиброзной дисплазией, полученных на послеоперационном этапе, в зависимости от вида хирургического доступа. Анализу подверглись показатели, характеризующие необходимость послеоперационного наблюдения в ОРИТ, продолжительность послеоперационной госпитализации и частоты осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 4.4.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки послеоперационных данных пациентов с фиброзной дисплазией в зависимости от вида хирургического доступа

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|--|---------------------|----------------------|------------------------|---|
| | Группа А (n=13) | Группа Б (n=17) | Группа В (n=25) | |
| Необходимость наблюдения в ОРИТ ¹ , n(%) | - | 1 (17) | 2 (14) | Расчет не требуется |
| Продолжительность послеоперационной госпитализации, сутки Me (Q1; Q3; min-max) | 6 (5; 7; 3-8) | 8 (6; 9; 3-12) | 10 (9; 12; 5-14) | H-test = 21,434; p<0,001 U _(А-Б) = 57,0; p=0,023 U _(А-В) = 27,5; p<0,001 U _(Б-В) = 98,5; p=0,003 |
| Послеоперационные осложнения, n (%) | 1 (8) | 1 (6) | 2 (8) | Расчет не требуется |
| <p>Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; 1 – В связи с относительно малым количеством случаев наблюдения в ОРИТ продолжительность наблюдения в ОРИТ не оценивалась;</p> <p>* Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: χ^2 (1) – χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы, U test – U-критерий Mann-Whitney, Exact Sig. (2-sided) – критерий Fisher's Exact Test (значение уровня значимости)</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.4.1, выбор хирургического доступа не оказывал статистически значимого влияния на частоту развития послеоперационных осложнений и необходимости наблюдения пациента в ОРИТ (что также может быть обусловлено относительно малым объемом изучаемых выборочных совокупностей). Продолжительность послеоперационной госпитализации клинически и статистически значимо зависела от выбора

хирургического доступа. Более подробно данные показатели изучены в подглаве 4.6, посвященной анализу периоперационной безопасности пациентов с костно-фиброзными неоплазиями.

В таблице 4.4.2 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой, полученных на послеоперационном этапе, в зависимости от вида хирургического доступа. Анализу подверглись показатели, характеризующие необходимость и продолжительность послеоперационного наблюдения в ОРИТ, продолжительность послеоперационной госпитализации и частоты осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 4.4.2 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки послеоперационных данных пациентов с фиброзной дисплазией в зависимости от вида хирургического доступа

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | | Результаты статистического анализа* |
|---|---|---------------------|------------------------|--|
| | Группа А (n=7) | Группа Б (n=6) | Группа В (n=14) | |
| Необходимость наблюдения в ОРИТ, n(%) | 2 (15) | - | 7 (12) | Расчет не требуется |
| Продолжительность наблюдения в ОРИТ1, сутки | В 8/9 случаев продолжительность составила 1 сутки | | | Расчет не требуется |
| Продолжительность послеоперационной госпитализации, сутки | 7 (6; 8; 5-8) | 6 (5; 8; 5-8) | 11 (8; 13; 5-14) | H-test = 6,353; p=0,023 U _(А-Б) = 18,0; p=0,657 U _(А-В) = 14,0; p=0,008 U _(Б-В) = 12,0; p=0,012 |
| Послеоперационные осложнения, n (%) | 1 (8) | 2 (33) | 1 (7) | Расчет не требуется |
| <p>Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max);* Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: χ^2 (1) – χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы, U test – U-критерий Mann-Whitney, Exact Sig. (2-sided) – критерий Fisher's Exact Test (значение уровня значимости)</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.4.2, выбор хирургического доступа не оказывал статистически значимого влияния на частоту развития

послеоперационных осложнений и необходимости наблюдения пациента в ОРИТ (что также может быть обусловлено относительно малым объемом изучаемых выборочных совокупностей). Продолжительность послеоперационной госпитализации клинически и статистически значимо зависела от выбора хирургического доступа. Более подробно данные показатели изучены в подглаве 4.6, посвященной анализу периоперационной безопасности пациентов с костно-фиброзными неоплазиями.

Результаты сравнительного межгруппового анализа данных частоты необходимости послеоперационного наблюдения в ОРИТ, продолжительности послеоперационной госпитализации и частоты послеоперационных осложнений в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии, представлены в таблице 4.3.3.

Таблица 4.3.3 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных продолжительности хирургического этапа операции, объема интраоперационной кровопотери и частоты проводимой гемотрансфузии в зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии

| Изучаемая переменная | Нозология | | | Результаты статистического анализа* |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| | ФД (n=55) | ЮОФ (n=27) | КФ (n=82) | |
| Необходимость наблюдения в ОРИТ, n (%) | 3 (5,5) | 9 (33,3) | 12 (14,6) | p (ФД - ЮОФ) = 0,002 |
| Продолжительность послеоперационной госпитализации, сутки | 8 (6; 11; 3-14) | 8 (6; 11; 5-14) | 8 (6; 11; 3-14) | U = 706,0 p = 0,717 |
| Послеоперационные осложнения, n (%) | 4 (7,3) | 4 (14,8) | 8 (9,8) | p (ФД - ЮОФ) = 0,429 |
| <p>ФД – фиброзная дисплазия, ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма, КФ – костно-фиброзная неоплазия; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); * Для оценки уровня значимости отличий применялся U test – U-критерий Mann-Whitney и p_(А-Б)– уровень значимости точного двустороннего Fisher’s Exact Test (2-sided) с указанием групп сравнения и $\chi^2_{(1)}$ – χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 4.3.3, нозология фиброзно-костной неоплазии не оказывает клинически и статистически значимого влияния на частоту послеоперационных осложнений. Однако частота необходимости послеоперационного наблюдения в ОРИТ и продолжительность послеоперационной госпитализации статистически и клинически значимо зависят от нозологии костно-фиброзной неоплазии. Более подробно данные показатели изучены в подглаве 4.6, посвященной анализу периоперационной безопасности пациентов с костно-фиброзными неоплазиями.

Резюмируя результаты сравнительного анализа данных, полученных на послеоперационном этапе (приведены в таблицах 4.4.1-4.4.3), ввиду наличия клинически и статистически значимых различий продолжительности послеоперационной госпитализации и частоты необходимости наблюдения в ОРИТ в зависимости от рассматриваемой нозологии, целесообразно применение дифференциального подхода к анализу периоперационной безопасности пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой. Дифференциальный анализ периоперационной безопасности в зависимости от изучаемой нозологии костно-фиброзных неоплазий представлен в подглаве 4.6.

Сравнительный анализ эффективности послеоперационной адаптации пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой представлен в соответствующей подглаве 4.8.

4.5 Результаты оценки эффективности дифференциальной (первичной) диагностики костно-фиброзных неоплазий

Графическое представление сравнительного анализа длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза с учетом распределения пациентов по группам в зависимости нозологии костно-фиброзной неоплазии отображено на рисунке 4.5.1, результаты статистического анализа данных отражены в таблице 4.2.3.

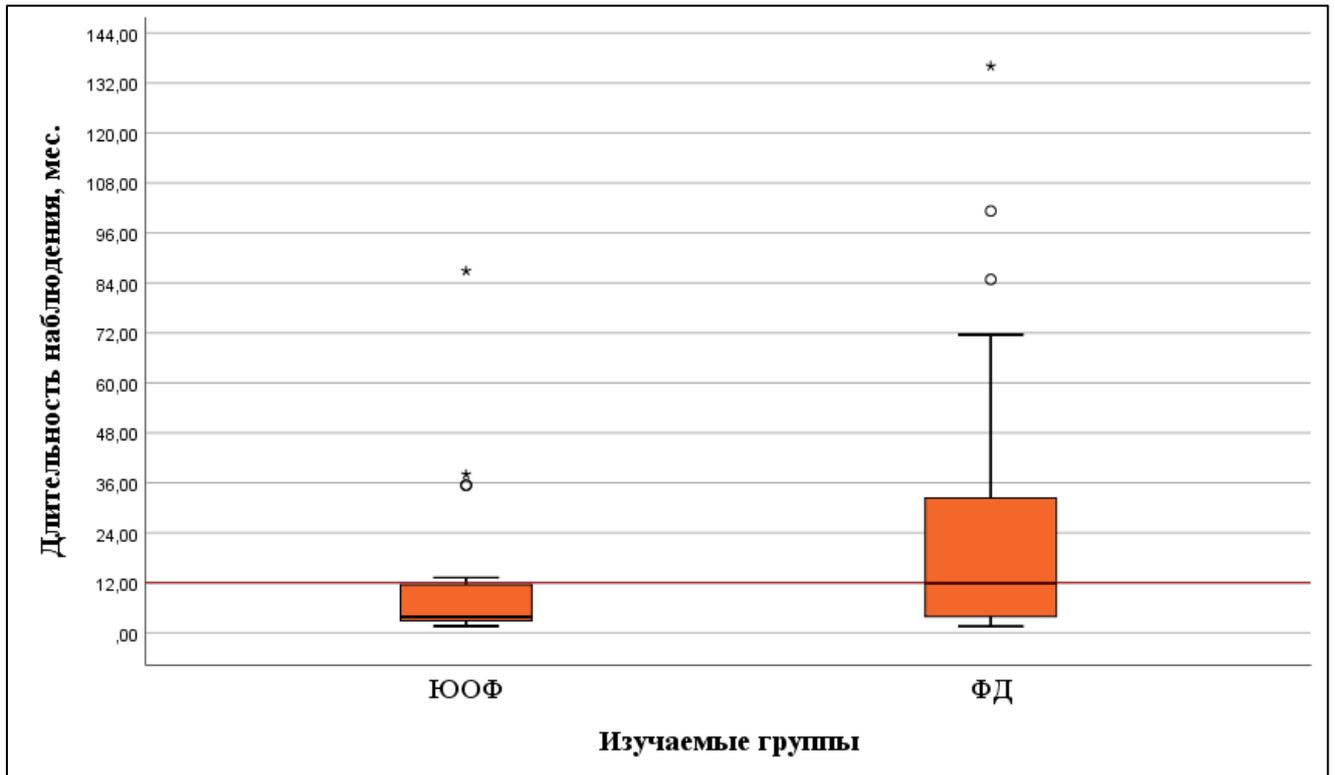


Рисунок 4.5.1. Графическое представление сравнительного анализа длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза с учетом нозологии костно-фиброзной неоплазии

Примечание: ЮОФ – группа пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой; ФД – группа пациентов с фиброзной дисплазией; красной линией отмечен 1 календарный год наблюдения пациентов

Согласно данным, представленным на рисунке 4.5.1 и в таблице 4.2.3, нозология костно-фиброзной неоплазии определяла длительность заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза: при фиброзной дисплазии клинически (Me 11,9 мес. против 3,8 мес. для групп ФД и ЮОФ соответственно; $U = 345,0$ $p=0,021$). Данные различия искажали значение общего показателя для выборочной совокупности «костно-фиброзные неоплазии параменингеальной локализации», для которой медиана длительности наблюдения пациента в отсутствие корректного диагноза составила 10,1 (3,3;29,6) мес. Данные различия предположительно обусловлены выявленными в ходе исследования различиями клинической презентации данных нозологий:

1) стремительным развитием грубых деформаций висцерального отдела черепа (100%; n=27) при наличии ювенильной оссифицирующей фибромы, что ускорило диагностику данной нозологии;

2) Более выраженной степенью затруднения дыхания при наличии ювенильной оссифицирующей фибромы: согласно данным, представленным в таблицах 4.2.1-4.2.3, вне зависимости от распределения пациентов по группам вида хирургического вмешательства, при наличии ЮОФ плохое носовое дыхание (вплоть до полного отсутствия носового дыхания согласно шкале-опроснику NOSE) отмечалось более, чем в 2 раза чаще, в 66,7% (n=18) против 30,9% (n=17) случаях ($\chi^2_{(1)} = 9,521$; $p=0,002$). Пациенты с ювенильной оссифицирующей фибромой также жаловались на наличие слизистого отделяемого – в 40,7% (n=11) случаев;

3) При фиброзной дисплазии вне зависимости от формы, в качестве основных жалоб выступали: медленно нарастающая деформация лица (94,6%; n=52), в том числе в сочетании с головной болью (12,7%; n=7), затруднение носового дыхания (26-50 баллов по NOSE) отмечалось у 69,1% (n=38) пациентов, отсутствие носового дыхания – у 30,9% (n=17); изолированные жалобы на головную боль отмечались у 5,5% (n=3) пациентов.

При сравнительном анализе особенностей дифференциальной диагностики ЮОФ и ФД также важно отметить, что при фиброзной дисплазии клинически значимо раньше развивалась инициальная клиническая презентация фиброзной дисплазии, чем при наличии ювенильной оссифицирующей фибромы: дебют ФД в 65% случаев приходился на возраст 4,9 - 11,7 лет против 7,5 - 12,3 лет соответственно, что отражено в таблице 4.2.3 и на рисунке 4.5.2.

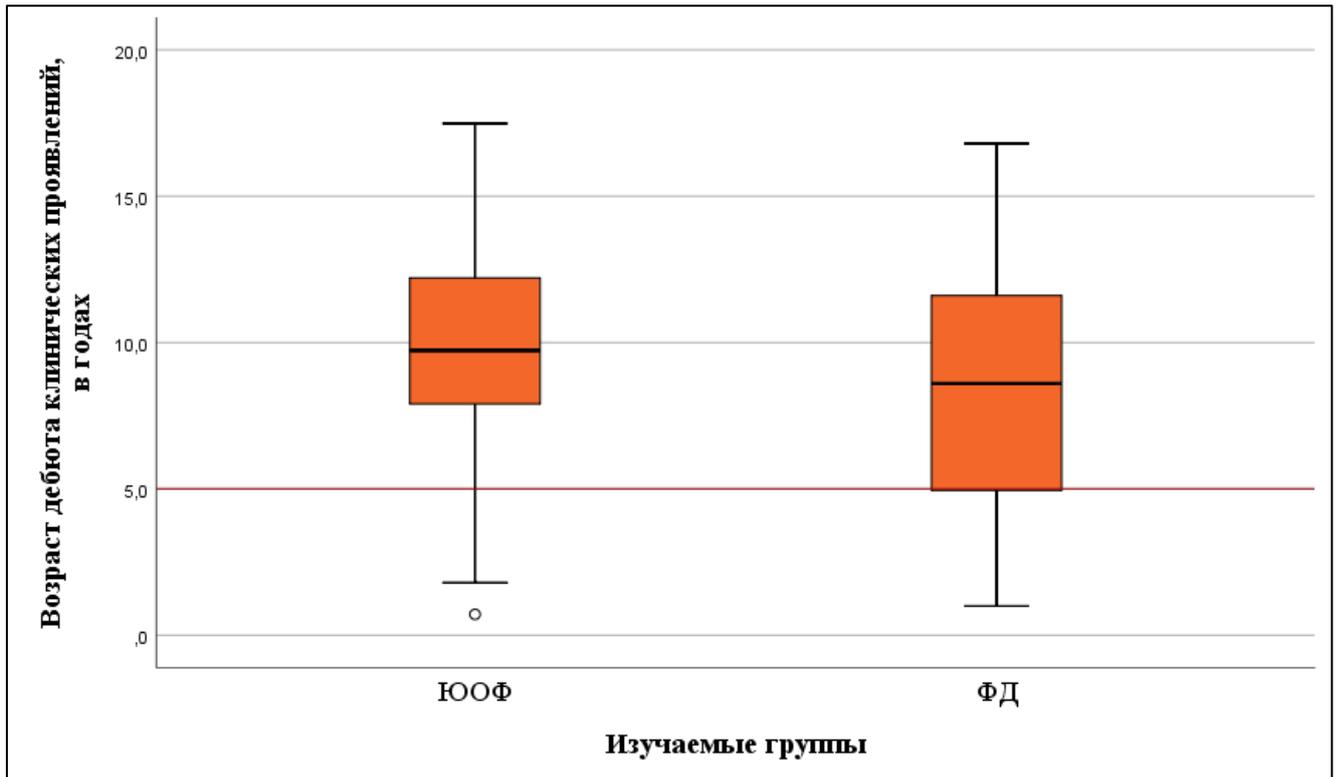


Рисунок 4.5.2. Графическое представление сравнительного анализа инициальной клинической презентации костно-фиброзных неоплазий с учетом нозологии
Примечание: ЮОФ – группа пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой; ФД – группа пациентов с фиброзной дисплазией; красной линией отмечен Q1 (1-й квартиль или 25-й процентиль) составляющий 4,9 лет

Важно отметить, что медиана дебюта инициальных симптомов костно-фиброзной неоплазии ни клинически ни статистически значимо не различалась вне зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии (9,7 против 8,6 лет для ФД и ЮОФ соответственно; $U = 462,0$ $p = 0,404$).

В связи с наличием статистически и клинически значимых различий клинической презентации костно-фиброзных неоплазий в зависимости от нозологии, был выполнен сравнительный анализ доли расхождения диагнозов в зависимости от патоморфологической природы костно-фиброзной неоплазии с учетом формы ФД и типа ЮОФ. Результаты данного анализа представлены в таблице 4.5.1.

Таблица 4.5.1– Результаты сравнительного анализа доли расхождения диагнозов в зависимости от патоморфологической природы костно-фиброзной неоплазии с учетом формы ФД и типа ЮОФ

| Изучаемая переменная | Фиброзная дисплазия (ФД) | | Ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) | | Результаты статистического анализа |
|---|----------------------------|----------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------------|
| | Монооссальная форма (n=38) | Полиоссальная форма (n=17) | Псамтома-тоидный тип (n=10) | Трабекулярный тип (n=12), n (%) | |
| Отсутствие диагноза при поступлении | 10 (24,6) | 2 (11,7) | 4 (40,0) | 3 (25,0) | $\chi^2_{(1)} = 0,587$ p = 0,444 |
| Несоответствие диагноза при поступлении | 8 (21,1) | 10 (58,8) | 6 (60,0) | 9(75,0) | $\chi^2_{(1)} = 8,052$ p = 0,005 |
| Смена диагноза, установленного согласно результатам ПГИ | нет | нет | нет | нет | Расчет не требуется |
| Общая доля смены диагноза | 18 (47,4) | 12 (70,6) | 10 (100) | 12 (100) | $\chi^2_{(1)} = 25,059$ p < 0,001 |

Согласно данным, представленным в таблице 4.5.1, смена диагноза при поступлении клинически и статистически значимо оказалась выше у пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой вне зависимости от гистологического типа: во всех случаях ЮОФ отмечалась смена диагноза: в 25,9% (n=7) случаях отсутствовал первичный диагноз (данные случаи являлись первичным обращением пациентов к врачу), в 74,1% (n=7) отмечалась смена первичного клинического диагноза, диагноз ЮОФ был изначально установлен в референс-центре. При этом стоит отметить, что диагностика полиоссальной формы фиброзной дисплазии вызывала большие затруднения, нежели диагностика монооссальной формы, потребовав смены диагноза в 70,6% (n=12) против 47,4%(n=18) случаев. Смена диагноза, выставленного по результатам патоморфологического исследования

биоптата/операционного материала не была представлена в группе исследования вне зависимости от нозологии костно-фиброзной неоплазии.

При проведении дифференциального диагноза между фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой учитывались данные анамнеза заболевания и клинической картины, результаты инструментальной диагностики, включая лучевые методы диагностики (подробно описаны в подглаве 2.3), а также результаты патоморфологического исследования биоптата с определением мутации гена GNAS 1 (дифференциальная диагностика фиброзной дисплазии) и мутациями генов MDM2 и CDK4 (дифференциальная диагностика с группами сарком).

4.6 Результаты сравнительного межгруппового анализа периоперационной безопасности хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий

Результаты сравнительного анализа интраоперационной безопасности хирургического лечения костно-фиброзных дисплазий в зависимости от хирургического доступа представлены в таблицах 4.3.1 – 4.3.3.

Оценка периоперационной безопасности пациентов с фиброзной дисплазией в зависимости от метода хирургического лечения

На **предоперационном этапе** терапия бисфосфонатами (алендроновая кислота) проводилась у 40,0% (n=22) пациентов. Не зарегистрировано побочных эффектов, которые потребовали бы отмены данной терапии. В 14% (n=3) случаев отмечались боли в мышцах и фебрильный подъем температуры после первого применения бисфосфанатов, однако после коррекции дозы побочные эффекты не повторялись. При оценке эффективности данной терапии было отмечено, что 30% (3/10) пациентов, ранее отмечавших жалобы на головную боль, отметили снижение интенсивности головной боли (на 50% и выше), а также снижение частоты эпизодов головной боли. При анализе динамики изменений костной плотности, отсутствовали статистически значимые изменения (Friedman test $\chi^2 = 4,571$, Asymp.sig=0,470) по сравнению с исходными значениями, однако у ряда пациентов

отмечалась клинически значимая положительная динамика, которая отражена на рисунках 4.6.1 – 4.6.2.

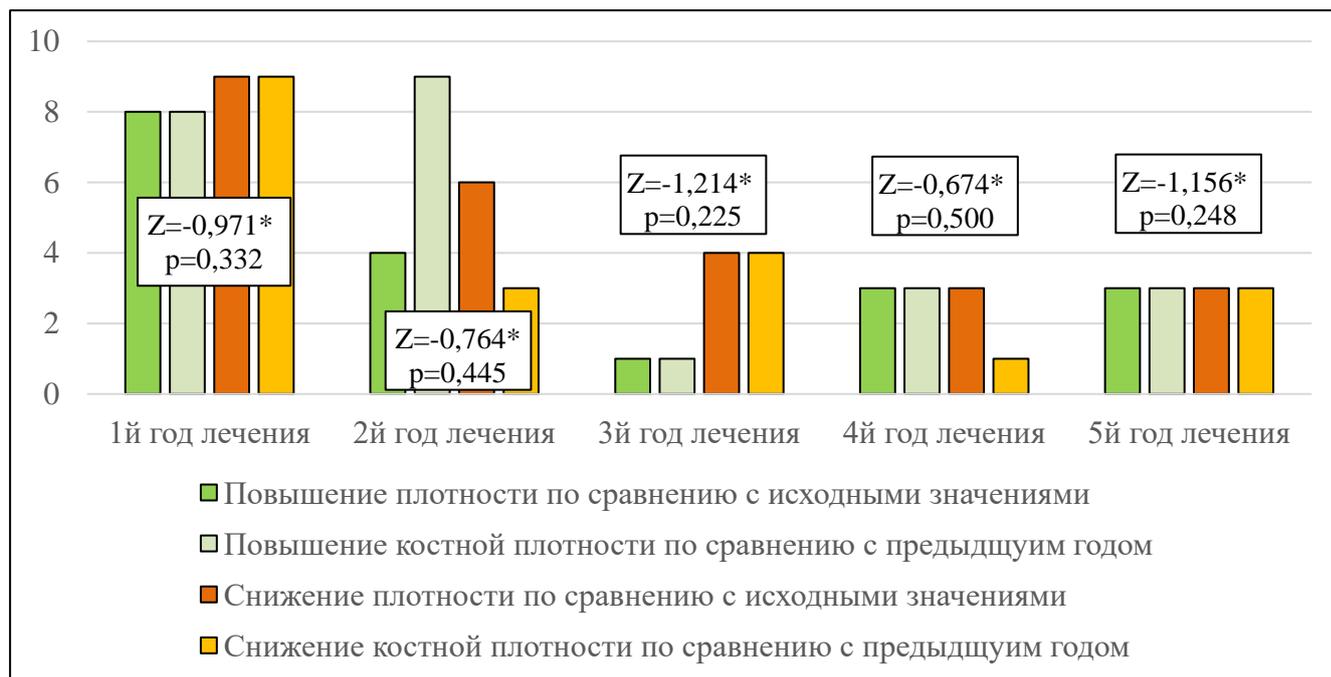


Рисунок 4.6.1. Динамика изменения костной плотности в очаге поражения у пациентов с фиброзной дисплазией, проходивших терапию алендроновой кислотой (в зависимости от продолжительности лечения)

Примечание: * - согласно Wilcoxon Signed Rank Test

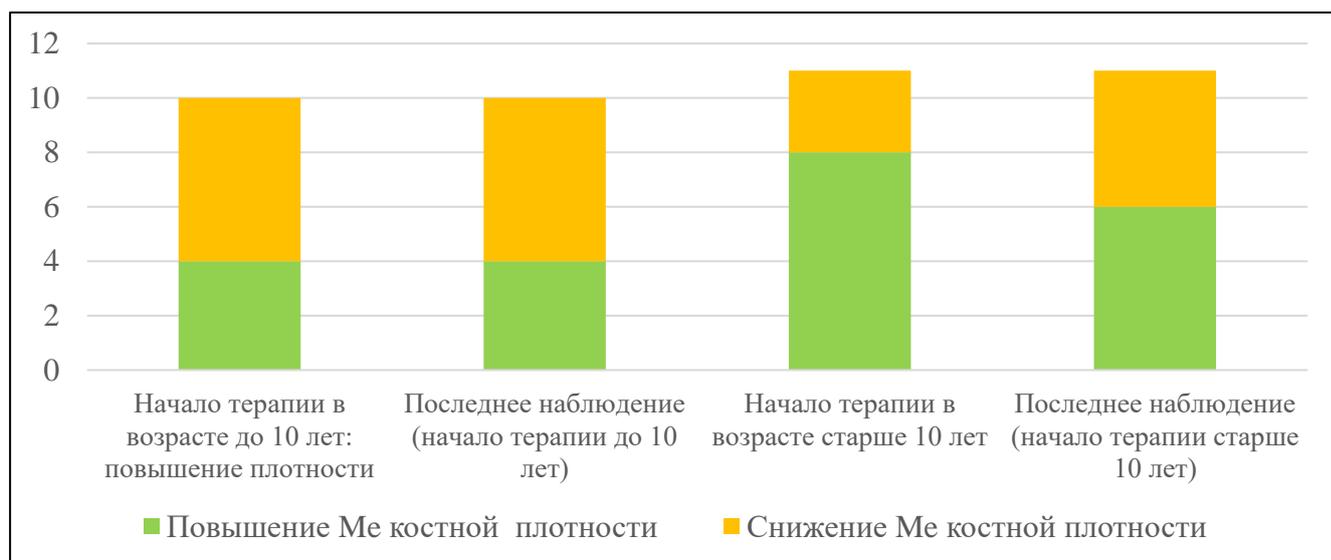


Рисунок 4.6.2. Динамика изменения костной плотности в очаге поражения у пациентов с фиброзной дисплазией, проходивших терапию алендроновой кислотой в зависимости от возраста пациента на момент начала терапии

Согласно данным, полученным в ходе исследования и, представленным на рисунках 4.6.1-4.6.3, в случае наличия терапии бисфосфонатами у ряда пациентов отмечалась положительная клиническая динамика:

- 1) замедление темпа снижения костной плотности (у ряда пациентов отмечалось повышение костной плотности);
- 2) отсутствие нарастания объема пораженных участков;
- 3) отсутствие увеличения компрессии полости носа;

Согласно данным, представленным на рисунке 4.6.1, отсутствовали статистически значимые различия изменения костной плотности (на что также может повлиять относительно малый объем изучаемой совокупности пациентов). Кроме того, к ограничениям данного исследования следует отнести: техническую сложность объективной оценки плотности ткани в связи со смешанным характером поражения, отсутствие контрольной группы относительно плотности костной ткани и пути введения препарата, в связи с чем результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью.

На рисунке 4.6.3, представлена иллюстрация благоприятных динамических изменений патологически измененных тканей при применении алендроновой кислоты у пациента с фиброзной дисплазией.

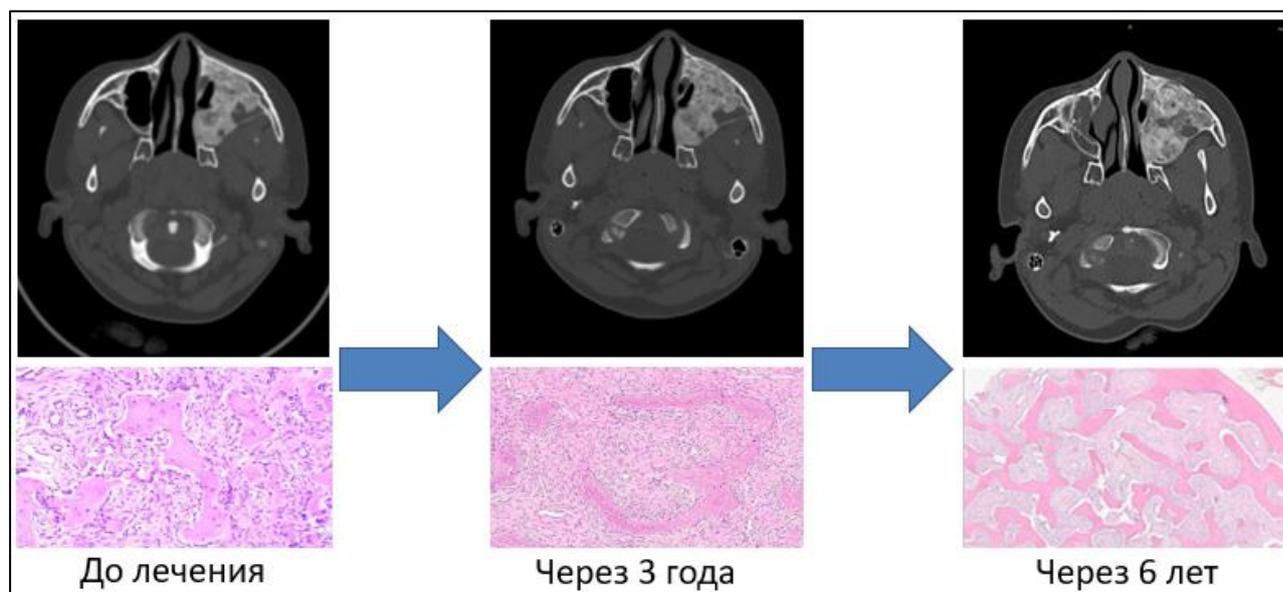


Рисунок 4.6.3. Результаты динамического наблюдения на протяжении 6 лет пациента с фиброзной дисплазией, перенесшего терапию алендроновой кислотой

На **интраоперационном этапе** медиана (Me; Q1;Q3) продолжительности хирургического этапа операции составила 110 (58; 152) мин. для эндоскопического доступа (группа А), 110 (68; 183) мин. для комбинированного доступа (группа Б) и 145 (100; 220) для открытой хирургии (группа В). Различия продолжительности операции между сравниваемыми группами были близки к статистически значимым (Kruskal-Wallis H-test = 5,619; Asymp.sig = 0,060), открытая хирургия потребовали клинически значимо большего времени, чем эндоскопическая и комбинированная.

При сравнительной оценке объема интраоперационной кровопотери медиана объема кровопотери, выраженная в мл. составила 100 (70;170) мл., 145 (112;200)мл. и 250 (120;315) мл. для групп А-В соответственно, медиана кровопотери, выраженной в %ОЦК – 6,0 (2,6;8,3) %ОЦК 7,6 (4,5;8,1) %ОЦК 10,8 (8,0;12,4) %ОЦК для групп А-В соответственно. Объем кровопотери, выраженный, как в мл. (Kruskal-Wallis H-test = 8,161; Asymp.sig = 0,017), так и в %ОЦК (Kruskal-Wallis H-test = 11,524; Asymp.sig = 0,003) статистически значимо зависел от хирургического доступа: применение эндоскопических технологий помогало клинически и статистически значимо сократить объем кровопотери (Mann-Whitney U = 116,0 p=0,017). Только у 3(5,5%) пациентов отмечалась кровопотеря выше клинически значимых 15% ОЦК.

На интраоперационном этапе не было отмечено иных хирургических осложнений.

На **послеоперационном этапе** был выявлен 1(1,8%) случай ликвореи, сопряженной с дакриостенозом, а также в 3 (13%) случаях после выполнения симультанной реконструкции потребовалась повторная операция (2 случая прорезывания титановой пластины и 1 случай некроза костного аутооттрансплантата, потребовавшей замещения на титановую пластину. В остальных случаях использования полиэфирэфиркетонных (РЕЕК) пластин (30,4%; n=7), костного аутооттрансплантата (26,1%; n=6), титановой сетки (34,8%; n=8) осложнений (вне зависимости от хирургического доступа) не было выявлено. Инфекционных осложнений в послеоперационном периоде выявлено не было.

Оценка периоперационной безопасности пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой

При оценке **интраоперационной** безопасности, медиана продолжительности хирургического этапа операции составила 130 (102; 158) мин. для эндоскопического доступа (группа А), 215 (115; 270) мин. для комбинированного доступа (группа Б) и 170 (50; 320) для открытой хирургии (группа В). В отсутствие статистически значимых различий (Kruskal-Wallis H-test = 1,169; Asymp.sig = 0,557), применение эндоскопической хирургии позволило клинически значимо сократить продолжительность хирургического вмешательства. Продолжительность операции при хирургическом лечении фиброзной дисплазии и ювенильной оссифицирующей фиброме не имела статистически значимых различий (Mann-Whitney U = 220,0 Asymp Sig. 2-tailed = 0,819), однако хирургическое лечение фиброзной дисплазии обладает клинически значимо более короткой продолжительностью операции (медиана продолжительности 110-145 мин. против 130-215 мин.).

Медиана объема кровопотери, выраженная в мл. составила 300 (280;1200) мл., 550 (100;912)мл. и 450 (362;775) мл. для групп А-В соответственно, медиана кровопотери, выраженной в %ОЦК – 13,1 (10,3;81,6) %ОЦК 35,5 (2,4;43,5) %ОЦК 22,2 (16,7;41,3) %ОЦК для групп А-В соответственно. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий объема интраоперационной кровопотери, выраженной, как в мл. (Mann-Whitney U = 0,247; Asymp Sig. 2-tailed = 0,903), так и в %ОЦК (Mann-Whitney U = 0,638; Asymp Sig. 2-tailed = 0,727) вне зависимости от хирургического доступа, при выборе комбинированного (группа Б) и открытого (группа В) хирургического доступов, медиана кровопотери была выше клинически значимых 15%ОЦК: у 14 (51,9%) пациентов (2/7; 4/6; 7/11 для групп А-В) отмечалась массивная интраоперационная кровопотеря выше клинически значимых 15% ОЦК.

Объем интраоперационной кровопотери, выраженной, как в мл. (Mann-Whitney U = 189,0; Asymp Sig. 2-tailed <0,001), так и в %ОЦК (Mann-Whitney U = 229,0; Asymp Sig. 2-tailed <0,001) при хирургическом лечении ювенильной

оссифицирующей фибромы оказался статистически и клинически значимо выше, чем при лечении фиброзной дисплазии.

В связи с распространением новообразования у 7,4% (n=2) пациентов отмечалась интраоперационная ликворея (было выполнено симультанное закрытие дефекта с помощью «сэндвич» лоскута).

На **послеоперационном** этапе был выявлен 1 (3,7%) случай жалобы на затруднение дыхания, потребовавшей кислородотерапии, 1 (3,7%) дакриостеноза, потребовавший выполнения дакриоцисториностомии и 1 (3,7%) случай жалобы на диплопию, в ходе обследования было выявлено расходящееся монолатеральное косоглазие правого глаза с паралитическим компонентом, в ходе динамического наблюдения отмечалась положительная динамика состояния пациента. При проведении симультанной реконструкции из 11 (40,7%) у 1 (9,1%) пациента было выявлено послеоперационное осложнение (дефект неба, потребовавший хирургического закрытия дефекта). Иных осложнений, включая инфекционные выявлено не было.

4.7 Результаты сравнительного межгруппового анализа продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов с костно-фиброзными неоплазиями

Медиана (Q1; Q3) продолжительности послеоперационного нахождения пациентов с фиброзной дисплазией в условиях стационара составила (с округлением в большую сторону до полных суток): 6 (6; 7) сут.; 8 (6; 9) сут.; 10 (9; 12) сут. для групп А-В соответственно. Были выявлены статистически и клинически значимые различия продолжительности послеоперационного нахождения пациента в условиях стационара (Kruskal-Wallis H-test = 21,703; Asymp.sig < 0,001), что потребовало проведение апостериорного сравнения. При проведении апостериорного сравнения было выявлено, что применение эндоскопического доступа в группах А и Б позволило клинически (6 и 8 против 10 суток для групп А-В соответственно) и статистически значимо (Mann-Whitney U_{A-}

$U_{B-V}=27,5$ Asymp Sig. 2-tailed $< 0,001$ для сравнения групп А и В; Mann-Whitney $U_{B-V}=95,0$ Asymp Sig. 2-tailed $= 0,003$ для групп Б и В соответственно) сократить продолжительность послеоперационного пребывания пациента в стационаре. Однако в случае применения комбинированного доступа (группа Б), продолжительность госпитализации оставалась выше, чем при изолированно эндоскопическом доступе (группа А): Mann-Whitney $U_{A-B}=57,0$ Asymp Sig. 2-tailed $= 0,040$.

Медиана (Q1; Q3) продолжительности послеоперационного нахождения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой в условиях стационара составила (с округлением в большую сторону до полных суток): 7 (6; 8) сут.; 7 (6; 8) сут.; 11 (9; 12) сут. для групп А-В соответственно. Были выявлены статистически и клинически значимые различия продолжительности послеоперационного нахождения пациента в условиях стационара (Kruskal-Wallis H-test $= 7,555$; Asymp.sig $= 0,023$), что потребовало проведение апостериорного сравнения. При проведении апостериорного сравнения было выявлено, что применение эндоскопического доступа в группе А и Б позволило клинически (7 против 11 суток) и статистически значимо (Mann-Whitney $U_{A-B}=13,0$ Asymp Sig. 2-tailed $= 0,020$ для сравнения групп А и В; Mann-Whitney $U_{B-V}=11,5$ Asymp Sig. 2-tailed $= 0,030$ для групп Б и В соответственно) сократить продолжительность послеоперационного пребывания пациента в стационаре. Отличий между группами А-Б выявлено не было (Mann-Whitney $U_{A-B}=20,0$ Asymp Sig. 2-tailed $= 0,882$).

При сравнении продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов с костно-фиброзными неоплазиями не было выявлено клинически и статистически значимых различий (Mann-Whitney $U_{A-B}=365,0$ Asymp Sig. 2-tailed $= 0,171$) вне зависимости от изучаемой нозологии.

4.8 Результаты сравнительного межгруппового анализа эффективности послеоперационной адаптации пациентов с костно-фиброзными неоплазиями

Согласно результатам анкетирования 26 пациентов и/или их законных представителей, при описании субъективной оценки эстетического результата реконструкции при хирургическом лечении фиброзной дисплазии через 6 месяцев после операции по шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale): 38,4% (n=10) пациентов отметили «оптимальный результат», 46,2% (n=12) – «значимое улучшение», 7,7% (n=2) – «без изменений», 7,7% (n=2) – «хуже, чем до операции». Два случая оценки «без изменений» были вызваны компенсаторным опущением нижнеорбитального края глазницы на стороне поражения, которое было компенсировано через 12 и 18 месяцев после операции в отсутствие хирургической коррекции. Оценка «хуже, чем до операции» была обусловлена одним случаем прорезывания титановой пластины и одним случаем формирования секвестра, после хирургической коррекции пациенты отмечали «оптимальный результат» в 2/2 случаев. При этом выбор хирургического доступа не влиял на субъективную положительную оценку пациентов и/или его законного представителя.

На рисунке 4.8.1 представлено графическое описание сравнительного анализа качества жизни пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой через 1 месяц после операции, а также показателей качества жизни пациентов с фиброзной дисплазией (по данным Majoor BCJ et al.) а также наиболее схожей по возрасту выборочной совокупности здоровых школьников 6-17 лет (по данным Мардян М.А. и др.).

Согласно данным, представленным на рисунке 4.8.1, качество жизни пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой через 1 месяц после операции оказалось сопоставимо с популяционными показателями детей 6-17 лет, однако при наличии костно-фиброзных неоплазий, как у взрослых пациентов (согласно данным Majoor BCJ et al.) так и у детей отмечались более низкие показатели физического (PF) и ролевого (RP) функционирования (73,1-74,3 против 90,5-95,5 для PF и 69,8-70,1 против 75,2-85,2

для RP). Сравнение показателей социального и эмоционального функционирования у пациентов детского возраста и взрослых пациентов не представляется целесообразным ввиду наличия значимых ограничений, накладываемыми возрастными особенностями развития детей.

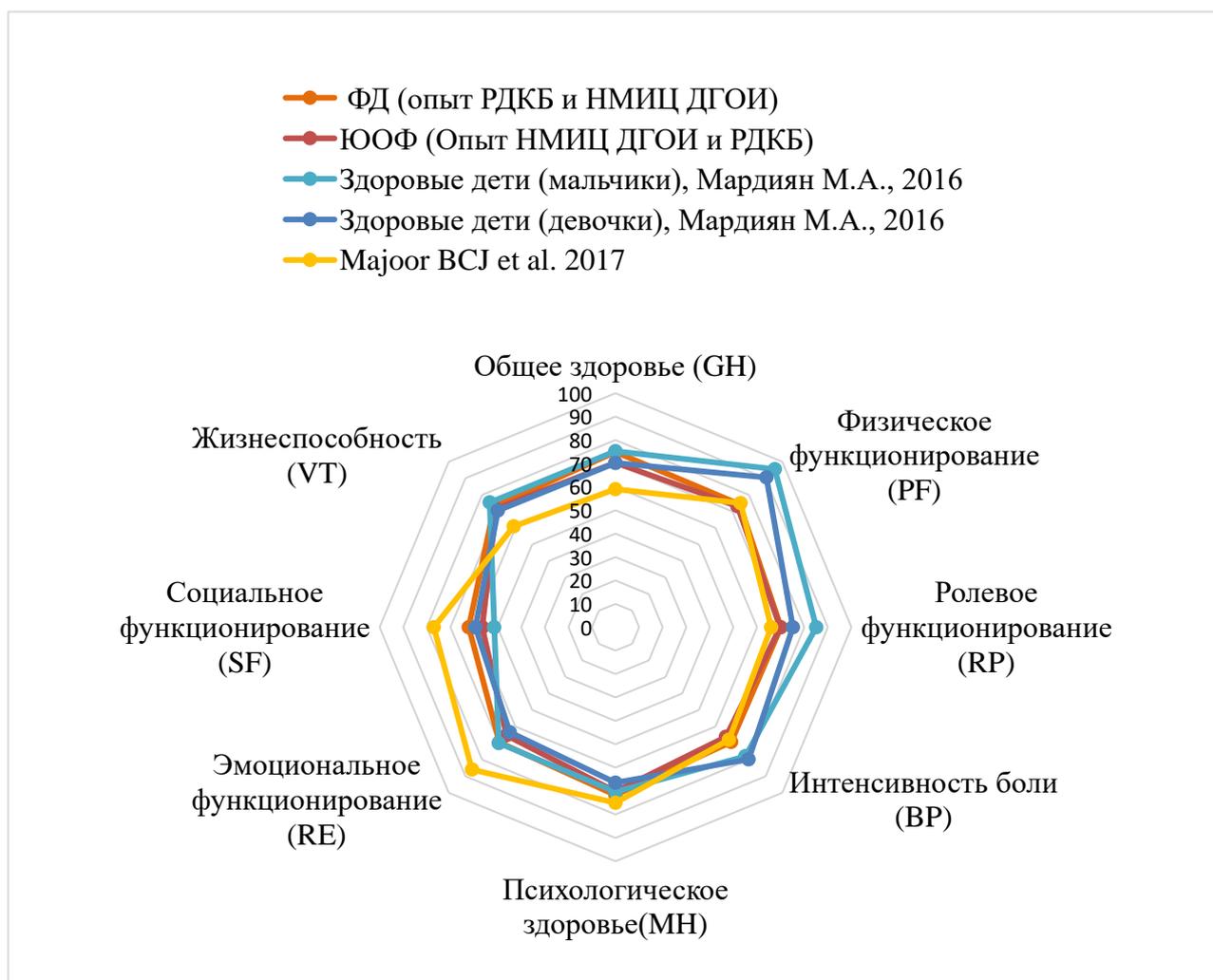


Рисунок 4.8.1. Графическое представление сравнительного анализа качества жизни детей и взрослых с костно-фиброзными неоплазиями и популяционных показателей школьников

4.9 Результаты сравнительного межгруппового анализа радикальности хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий

В зависимости от поставленных клинических целей с учетом интра- и послеоперационных рисков, и адекватности объема хирургического лечения, радикальная резекция (полное удаление) **фиброзной дисплазии** по данным МСКТ

была представлена в 32,7% (n=18) случаях, ремоделирующая (объем удаления более 80%) – в 56,4 % (n=31) случаях, кюретаж – в 10,9 % (n=6) случаях. В 96,4% (n=53) случаев, техника кюретажа также применялась в качестве вспомогательного метода. При этом развитие рецидива/продолженного роста было зарегистрировано только в 3,6% (n=2) случаев (1/17 случай рецидива после радикального удаления в группе Б и 1/25 случай продолженного роста после субрадикального удаления в группе В), в группе А отсутствовали случаи рецидива/продолженного роста. Проведение повторного хирургического вмешательства в случае наличия рецидива/продолженного роста не потребовалось ввиду стабилизации роста патологических тканей в отсутствие клинических проявлений, что было расценено, как выздоровление.

При хирургическом лечении **ювенильной оссифицирующей фибромы**, радикального хирургического лечения при инициальном хирургическом лечении удалось добиться в 70,4% (n=19) случаях: 4/7 – для группы А (эндоскопический доступ), 6/6 – для группы Б (комбинированный доступ), 9/14 – для группы В (открытый доступ). При сравнении изолированно эндоскопического и открытого хирургического лечения, выбор доступа не оказывал клинически (3/7 против 5/14 для групп А и В) и статистически (Fisher's Exact test 2-sided = 0,159) значимого влияния на радикальность проводимого лечения, однако сочетание данных методик позволило избежать нерадикального хирургического лечения. Было выявлено 25,9% (n=7) случаев продолженного роста и 7,4% (n=2) рецидива.

Более высокая частота развития продолженного роста и рецидива при хирургическом лечении ювенильной оссифицирующей фибромы обусловлено высокой склонностью к упорно рецидивирующему течению. Радикальность хирургического лечения была также ограничена высоким риском нарастания деформации висцерального отдела черепа в период активного вытяжения и низкой комплаентностью пациентов. В дальнейшем данной группе пациентов было выполнено радикальное удаление остаточного компонента с замещением пострезекционного дефекта свободным многокомпонентным лоскутом с микрохирургическим формированием сосудистого анастомоза и ранней

ортодонтической реабилитацией, а также костным аутоотрансплантатом, титановой пластиной или металлоконструкцией по показаниям.

4.10. Результаты сравнительного межгруппового анализа бессобытийной выживаемости пациентов с костно-фиброзными неоплазиями

Результаты сравнительной оценки среднего времени, свободного от комбинированной контрольной точки (ККТ) и вероятности дожития пациентов с фиброзной дисплазией и ювенильной оссифицирующей фибромой, представлены в таблице 4.10.1.

Таблица 4.10.1 Результаты сравнительной оценки среднего времени, свободного от комбинированной контрольной точки (ККТ) и вероятности дожития при анализе бессобытийной выживаемости пациентов с костно-фиброзными неоплазиями параменингеальной локализации.

Примечание: в качестве комбинированной контрольной точки приняты продолженный рост и рецидив

| Группа сравнения | Кумулятивная вероятность дожития, % (длительность наблюдения) | Среднее время, свободное от ККТ, мес. ДИ95% | Статистический критерий | | |
|--|--|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | Log Rank (Mantel-Cox) | Breslow (Generalized Wilcoxon) | Tarone-Ware |
| Кумулятивный анализ послеоперационной бессобытийной выживаемости пациентов с ФД | | | | | |
| Группа Б (комбинированный доступ) | 93,3% (до 5 лет) | 57,2 (51,9; 62,5) | $\chi^2 = 0,035$ Sig. = 0,853 | $\chi^2 = 0,027$ Sig. = 0,869 | $\chi^2 = 0,031$ Sig. = 0,861 |
| Группа В (открытый доступ) | 95,0% (до 5 лет) | 57,3 (52,2; 62,5) | | | |
| Группа А (эндоскопический доступ) | Данная группа не включалась в анализ ввиду того, что отсутствовали случаи рецидива/продолженного роста | | | | |
| Кумулятивный анализ послеоперационной бессобытийной выживаемости пациентов с ЮОФ | | | | | |
| Группа А (эндоскопический доступ) | 40,0% (до 2 лет) | 18,0 (10,8; 25,3) | $\chi^2 = 1,067$ Sig. = 0,374 | $\chi^2 = 1,969$ Sig. = 0,508 | $\chi^2 = 0,481$ Sig. = 0,488 |
| Группа Б (комбинированный доступ) | 66,7% (до 2 лет) | 19,6 (13,5; 25,7) | | | |
| Группа В (открытый доступ) | 55,0% (до 7 лет) | 49,5 (25,6; 73,3) | | | |

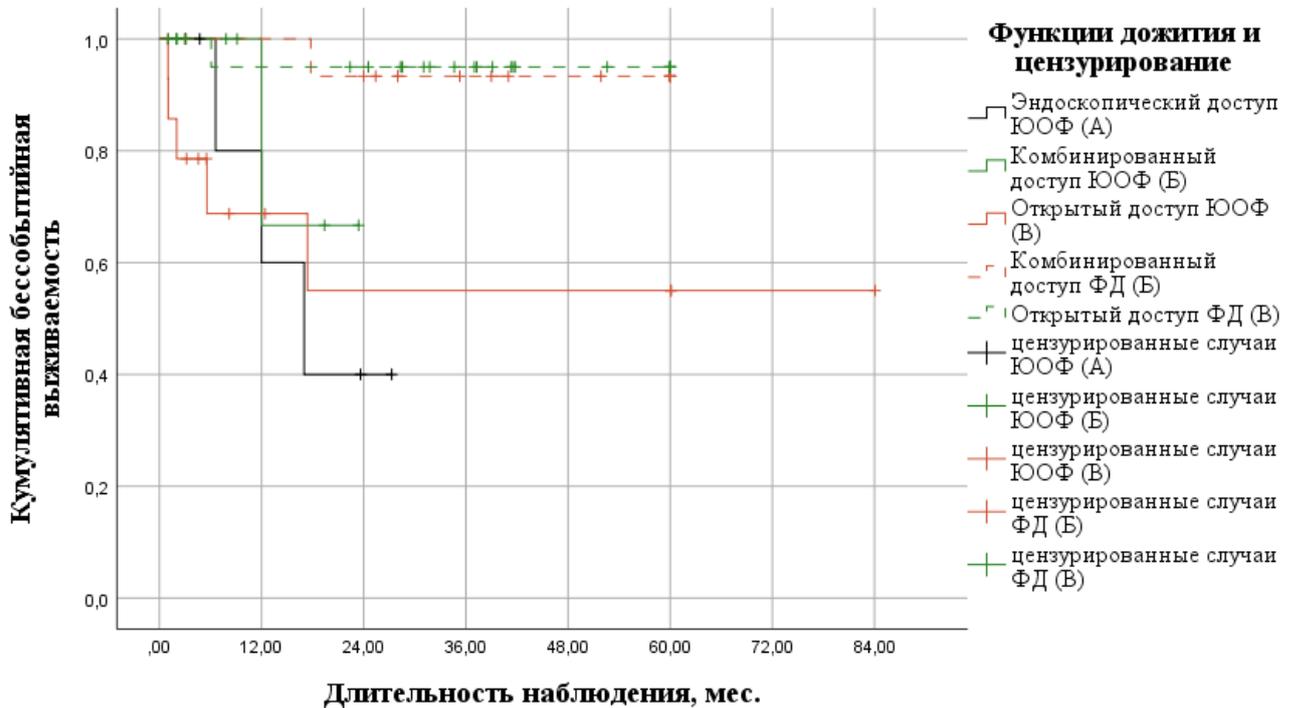


Рисунок 4.10.1 Графическое представление кумулятивного анализа бессобытийной послеоперационной выживаемости пациентов с фиброзной дисплазией (группы Б-В) и ювенильной оссифицирующей фибромой (группы А-В)

Согласно данным, представленным в таблице 4.10.1 и при графическом представлении на рисунке 4.10.1, кумулятивная вероятность дожития и среднее время, свободного от продолженного роста и рецидива в случае хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий оказались клинически и статистически значимо (Breslow $\chi^2 = 16,258$ Sig. = 0,003) выше в группе фиброзной дисплазии (комбинированный и открытый доступы), чем ювенильной оссифицирующей фибромы (эндоскопический, комбинированный и открытый доступы). При этом в группе эндоскопического удаления фиброзной дисплазии не было выявлено ни одного случая рецидива или продолженного роста. В качестве ограничения исследования стоит отметить, что длительность динамического наблюдения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой в группах А и Б оказалась ниже (2 года против 8 лет и 5 лет для ЮОФ и ФД соответственно) ввиду относительно меньшего опыта применения эндоскопического и комбинированного доступов при данной нозологии.

4.11 Результаты сравнительного анализа фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий

Кумулятивные результаты проведенных расчетов стоимости хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий, оценок эффективности проведенного лечения и коэффициента «затраты-полезность» (CUR), отраженные в таблице 4.11.1.

Таблица 4.11.1 – Кумулятивные результаты оценки стоимости и эффективности, а также коэффициента «затраты-полезность» (CUR) методов лечения костно-фиброзных неоплазий

| Группа пациентов | Стоимость, руб. Ме | Оценка эффективности (EQ-5D) Ме | Коэффициент «затраты-полезность» (CUR) Ме |
|--|--------------------|---------------------------------|---|
| Группа А (эндоскопическая хирургия) | 287248 | 0,787 | 364991,105 |
| Группа Б (комбинированная хирургия) | 279760 | 0,768 | 364270,833 |
| Группа В (открытая хирургия) | 341264 | 0,767 | 444428,816 |

Согласно данным, представленным в таблице 4.11.1, наименьшими коэффициентами «затраты-полезность», а значит, наилучшей экономической приемлемостью, обладали эндоскопический и комбинированный доступы (364991 и 364270 против 444428 соответственно).

Был проведён анализ минимизации затрат (CMA), а также оценка на основе рекомендаций Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR). Результаты выполненного анализа минимизации затрат представлены в таблице 4.11.2.

Таблица 4.11.2 – Результаты анализа минимизации затрат (СМА) и порога готовности платить (ПГП) при хирургическом лечении костно-фиброзных неоплазий

| Степень учета паритета покупательной способности (ППС) | ВВП на душу населения, руб. | ВВП на душу населения по данным всемирного банка на 2019, USD | ПГП, руб. | ПГП, USD* |
|---|-----------------------------|---|-----------|-----------|
| Без учёта ППС (в номинальном выражении)* | 794971 | 11273 | 2384915 | 33819 |
| С учётом ППС** | 669064 | 28053 | 2007192 | 84159 |
| *1 USD = 70,52 руб. (по курсу на 30 октября 2021 года); **1 USD = 23,85 руб. (с учётом паритета покупательной способности, рассчитанной по индексу Биг Мака) | | | | |

Согласно данным, представленным в таблицах 4.11.1-4.11.2, несмотря на то что предпочтительными (с точки зрения СМА) хирургическими доступами являлись эндоскопический и комбинированный, стоимость всех сравниваемых методов лечения не превышала порога готовности платить (ПГП).

4.12 Протокол оптимизации хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий

Оптимизированный протокол дифференциальной диагностики и хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий, разработанный на основе комплексной оценки эффективности дифференциальной диагностики и хирургического лечения данной нозологии в зависимости от метода хирургического лечения представлен на рисунке 100500.

Стоит отметить, что для повышения эффективности предложенного протокола, представленного на рисунке 4.12.1, необходимо проведения дальнейшего исследования с целью определения лекарственной эффективности различных видов бисфосфонатов в лечении фиброзной дисплазии

параменингеальной локализации, верифицировать оптимальный возраст для начала терапии, объективизировать показания к прекращению терапии бисфосфонатами.

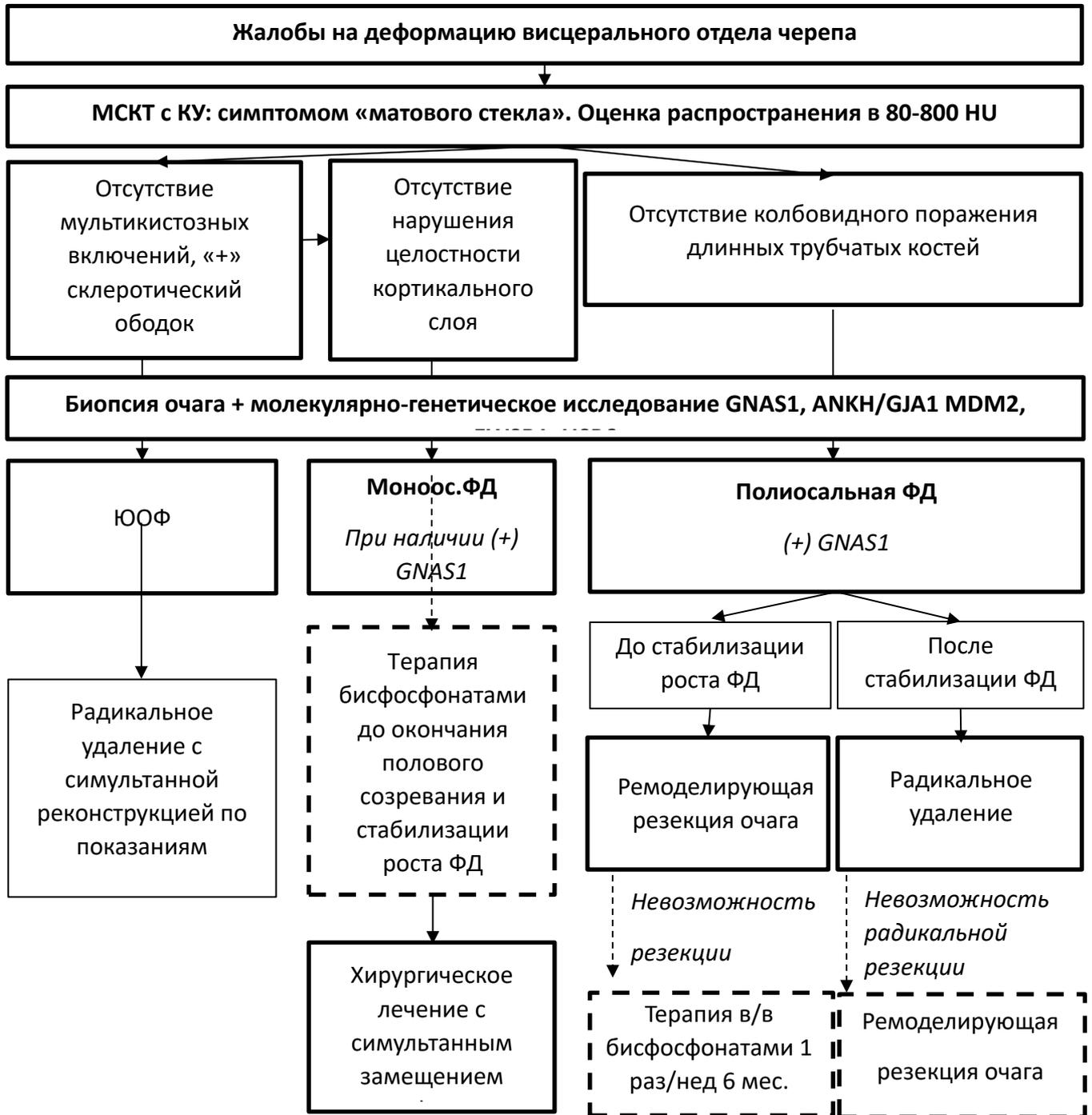


Рисунок 4.12.1. Оптимизированный протокол дифференциальной диагностики и хирургического лечения костно-фиброзных неоплазий параменингеальной локализации

ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ГРУППА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

5.1 Объекты исследования

Блок-схема дизайна исследования

Блок-схема дизайна исследования, описывающая процедуру формирования выборочной совокупности пациентов с рабдомиосаркомой парааортальной локализации представлена на рисунке 5.1.1.

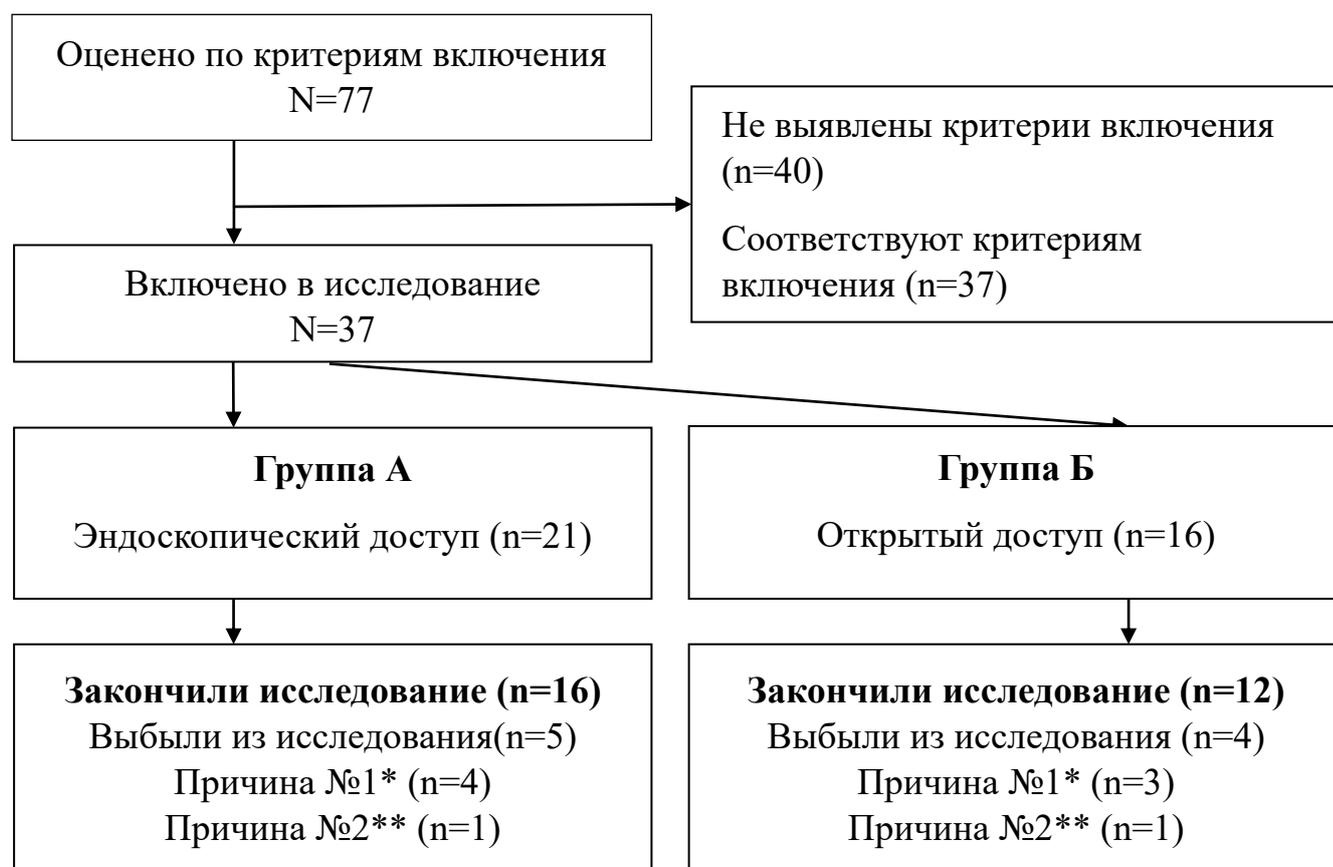


Рисунок 5.1.1. Блок-схема дизайна исследования, выборочную совокупность мезенхимальных опухолей (рабдомиосаркомы)

*Примечание: * Причина выбывания из исследования № 1 – отсутствие данных по ключевым исходам; ** Причина № 2 – отказ от участия в исследовании.*

В период с марта 2013 года по сентябрь 2021 года на базе отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ проходили хирургическое лечение (в объеме удаления опухоли) 28 пациентов с патоморфологически верифицированным диагнозом «рабдомиосаркома

параменингеальной локализации». Все пациенты были оценены с точки зрения критериев включения и невключения: 40 пациентов не было включено в исследование согласно критериям невключения в связи с отсутствием хирургического лечения в объеме удаления опухоли или программной терапии по CWS guidance, версия 2009. При этом 9 пациентов было исключено из исследования в связи с отсутствием данных по ключевым исходам или отказом от участия в исследовании. Таким образом, 28 пациентов с рабдомиосаркомой завершили исследование.

Все пациенты, завершившие (N=28) исследование были распределены по группам в зависимости от вида хирургического доступа:

1) в группу А (эндоскопический доступ) изначально был включен 21 пациент, у которых хирургическое лечение выполнялось исключительно трансназально эндоскопически. Исследование завершило 16 пациентов (данные представлены на рисунке 5.1.1);

3) в группу Б (открытый доступ) изначально было включено 16 пациентов, у которых трансназальная эндоскопическая хирургия не была представлена. Согласно данным, представленным на рисунке 5.1.1, 12 пациентов завершили исследование.

5.2 Сравнительная характеристика предоперационных данных пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа

В таблице 5.2.1 представлена сравнительная характеристика анамнеза заболевания и антропометрических особенностей пациентов с рабдомиосаркомой на предоперационном этапе.

Таблица 5.2.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки анамнестических данных и антропометрических особенностей пациентов с рабдомиосаркомой на предоперационном этапе

| Исследуемый признак в группах исследования | Группы исследования | | Результаты статистического анализа* |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | Группа А(n=17) | Группа Б (n=11) | |
| Возраст на момент постановки диагноза, в годах | 7,5 (3,9;11,5; 1,6-17,2) | 4,2 (1,6;9,9; 1,15-14,1) | U = 64,0 p=0,165 |
| Возраст ≥ 10 лет, n (%) | 5 (29) | 2 (18) | Exact Sig. (2-sided): 0,668 |
| Возраст на момент операции, в годах | 7,7 (4,2;11,8; 1,8-17,2) | 4,5 (2,6;9,9; 1,5-14,4) | U = 64,0 p=0,165 |
| Вес на момент операции, в кг | 23,0 (16,5;39,6; 14,0-69,0) | 16,7 (13,0;27,0; 10,0-46,0) | U = 59,5 p=0,109 |
| Длительность наблюдения ¹ , в мес. | 2,4 (1,3;6,7; 0,6-12,4) | 2,1 (1,5;6,3; 0,5-12,2) | U = 89,5 p=0,851 |
| Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; 1 – Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max) 2 – Длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 5.2.1, отсутствовали клинически и статистически значимые различия показателей, характеризующие анамнез заболевания и антропометрические показатели пациентов между изучаемыми группами пациентов:

- 1) длительности наблюдения от развития инициальных симптомов до постановки корректного диагноза;
- 2) возраста пациента на момент постановки корректного диагноза и на момент операции;
- 3) Вес пациента на момент операции.

В таблице 5.2.2. представлен сравнительный анализ топографо-анатомических особенностей ювенильной ангиофибромы у пациентов, распределенных в группы А-В.

Таблица 5.2.2 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки анатомо-топографических особенностей новообразования у пациентов с рабдомиосаркомой на предоперационном этапе

| Исследуемый признак в группах исследования | | Группы исследования | | Результаты оценки наличия/отсутствия статистически значимых различий * |
|--|--------------------------------------|---------------------|-----------------|--|
| | | Группа А (n=17) | Группа Б (n=11) | |
| Нозология | Эмбриональная, n | 13 | 7 | Exact Sig. (2-sided): 0,871 |
| | Альвеолярная, n | 4 | 2 | Exact Sig. (2-sided): 1,000 |
| | Веретеночклеточная/склерозирующая, n | - | 2 | Расчет не требуется |
| Неблагоприятная гистология (альвеолярная рабдомиосаркома), n | | 4 | 2 | Exact Sig. (2-sided): 1,000 |
| Наличие реанжировки генов PAX3/PAX7-FOXO1 (АРМС), n | | 1 | 2 | Расчет не требуется |
| Группа риска | Низкий, n | - | - | Расчет не требуется |
| | Стандартный, n | - | 1 | Расчет не требуется |
| | Высокий, n | 13 | 4 | Exact Sig. (2-sided): 0,053 |
| | Очень высокий, n | 2 | 1 | Расчет не требуется |
| | Инициальные метастазы, n | 2 | 5 | Exact Sig. (2-sided): 0,076 |
| T1a, n | | - | 2 | Расчет не требуется |
| T2a (опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении), n | | 1 | 2 | Расчет не требуется |
| T2b (опухоль > 5 см в наибольшем измерении), n | | 16 | 7 | Exact Sig. (2-sided): 0,062 |
| Наличие регионарных метастазов (поражение лимфоузлов), n | | 5 | 4 | Exact Sig. (2-sided): 1,000 |
| Наличие отдаленных метастазов, n | | 3 | 5 | Exact Sig. (2-sided): 0,200 |
| Нерадикальное удаление в анамнезе, n | | 4 | 6 | Exact Sig. (2-sided): 0,125 |
| Эксцизионная биопсия, n | | 17 | 9 | Расчет не требуется |
| <p>Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; *Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы или Fisher's Exact Test (2-sided) p(A-Б)–уровень значимости с указанием групп сравнения</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 5.2.2, при сравнении анатомо-топографических особенностей пациентов при их распределении по группам в зависимости от применяемого хирургического доступа, отсутствовали клинически и статистически значимые различия.

Резюмируя результаты анализа исходных (предоперационных) характеристик пациентов после их распределения по группам в зависимости от применяемого хирургического доступа:

1) анамнеза заболевания и клинической картины пациентов, представленных в таблице 5.2.1

2) топографо-анатомических особенностей рабдомиосаркомы, представленных в таблице 5.2.2.

Отсутствие клинически и статистически значимых различий свидетельствует о возможности выполнения дальнейшего статистического анализа.

5.3 Сравнительная характеристика интраоперационных данных пациентов с рабдомиосаркомой

В таблице 5.3.1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных, полученных на интраоперационном этапе, в зависимости от применяемого хирургического доступа. Анализу подверглись показатели, характеризующие продолжительность хирургического этапа операции, объем интраоперационной кровопотери и проводимой гемотрансфузии.

Таблица 5.3.1 – Результаты сравнительного межгруппового анализа данных пациентов с рабдомиосаркомой, полученных на интраоперационном этапе, в зависимости от применяемого хирургического доступа

| Исследуемый признак в группах исследования | Группы исследования | | Результаты статистического анализа* | |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|------------------|
| | Группа А (n=17) | Группа Б (n=11) | | |
| Продолжительность хирургического этапа операции, в мин | 180 (140;278; 55-490) | 165 (110;305; 55-360) | U = 89,5 p=0,851 | |
| Объем интраоперационной кровопотери, в мл | 200 (75;350; 10-500) | 100 (50;300; 10-400) | U = 81,5 p=0,569 | |
| Объем интраоперационной кровопотери, в % ОЦК | 12,7 (2,1;20,8; 0,4-38,1) | 8,3 (3,9;21,2; 1,3-30,7) | U = 92,2 p=0,944 | |
| Выполнение симультанной реконструкции, n (%) | 3 (18) | 7 (64) | Exact Sig. (2-sided): 0,020 | |
| Кровопотеря больше 15%ОЦК n (%) | 6(35) | 4 (36) | Exact Sig. (2-sided): 1,000 | |
| Выполнение гемотрансфузии, n (%) | 10 (59) | 5 (46) | $\chi^2_{(1)} = 0,480$ p = 0,488 | |
| Объем гемотрансфуз | Эритроцитарная масса ¹ , в мл | 300 (240;445; 180-600) | 300 (205;640; 150-930) | U = 22,0 p=0,947 |
| | СЗП ² , в мл | 270; 270 | 200; 260; 290 | U = 80,0 p=0,342 |
| | Общий объем гемотрансфузии ¹ | 310 (260;390; 180-600) | 300 (205;640;150-930) | U = 80,0 p=0,503 |
| <p>Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Me (Q1; Q3; min-max); 1 – В связи с относительно малым количеством случаев выполнения гемотрансфузии описательная статистика выполнена только для случаев, когда выполнялось переливание компонента крови, доказательная статистика – для всех случаев; 2 – Свежезамороженная плазма, СЗП (описательная статистика не проводилась, приведен объем переливания СЗП индивидуально для каждого случая); * Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: $\chi^2_{(1)}$ – χ^2 likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы, U test – U-критерий Mann-Whitney, Exact Sig. (2-sided) – критерий Fisher’s Exact Test (значение уровня значимости)</p> | | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 5.3.1, вид хирургического доступа не оказывал ни клинически ни статистически значимого влияния на продолжительность хирургического этапа, объем интраоперационной кровопотери (выраженной как в мл., так и в %ОЦК), выполнение гемотрансфузии.

Симультанная реконструкция пострезекционного дефекта статистически и клинически значимо чаще проводилась при выполнении открытого доступа, что

обусловлено методологией выполнения реконструкции. Более подробно особенности интраоперационной безопасности и эффективности хирургического лечения рабдомиосаркомы в зависимости от применяемого хирургического доступа приведены в подглавах 5.6 и 5.8.

5.4 Сравнительная характеристика послеоперационных данных пациентов с рабдомиосаркомой

В таблице 5.4.1 представлены результаты сравнительного межгруппового анализа данных, полученных на послеоперационном этапе, в зависимости от вида хирургического доступа.

Таблица 5.4.1 – Результаты сравнительной межгрупповой оценки количественных данных пациентов с ЮАНОЧ, полученных на послеоперационном этапе

| Изучаемый признак в группах исследования | Группы исследования | | Результаты статистического анализа* |
|---|---------------------|---------------------|---|
| | Группа А (n=17) | Группа Б (n=11) | |
| Необходимость наблюдения в ОРИТ, n (%) | 7 (41) | 6 (55) | $\chi^2_{(1)} = 0,480$ $p=0,488$ |
| Продолжительность наблюдения в ОРИТ, сутки | 2,0 (2,0; 2,0; 1-2) | 2,0 (2,0; 2,5; 2-4) | $U = 75,0$ $p=0,326$ |
| Продолжительность послеоперационной госпитализации в хирургическом отделении, сут. | 2 (5; 8; 2-12) | 5 (6; 16; 5-21) | $U = 47,0$ $p=0,028$ |
| Промежуток времени от момента выписки до продолжения программной терапии, сут. | 1 (1; 7; 1-12) | 2 (5; 11; 2-13) | $U = 51,5$ $p=0,047$ |
| Общая продолжительность послеоперационного наблюдения пациента от операции до продолжения программной терапии, сут. | 4 (8; 17; 4-20) | 7 (13; 27; 7-31) | $U = 45,0$ $p=0,022$ |
| Послеоперационные осложнения, n (%) | 4 (24) | 5 (46) | Exact Sig. (2-sided): 0,409 |
| <p>Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; 1 – В связи с относительно малым количеством случаев наблюдения в ОРИТ, описательная статистика выполнена только для случаев, когда пациент наблюдался в ОРИТ, доказательная статистика – для всех случаев; Количественные характеристики во всех случаях описаны с указанием Ме (Q1; Q3; min-max); * Для оценки уровня значимости отличий применялись критерии: $\chi^2_{(1)} - \chi^2$ likelihood-ratio test с указанием количества степеней свободы, U test – U-критерий Mann-Whitney, Exact Sig. (2-sided) – критерий Fisher's Exact Test (значение уровня значимости)</p> | | | |

Согласно данным, представленным в таблице 5.4.1, несмотря на отсутствие статистически и клинически значимого влияния хирургического доступа на необходимость и продолжительность послеоперационного наблюдения в ОРИТ, послеоперационные осложнения клинически значимо чаще развивались в группе Б (открытый хирургических доступ).

Продолжительность послеоперационной госпитализации, наблюдения пациента от момента выписки до продолжения программной терапии и общая продолжительность послеоперационного наблюдения пациента от операции до продолжения программной терапии статистически и клинически значимо зависели от вида хирургического доступа. Однако в качестве дополнительно вмешивающихся фактора (конфаундера), искажающего значения данных показателей может выступать объем пострезекционного дефекта.

Продолжительность послеоперационной госпитализации и результаты анализа эффективности послеоперационной реабилитации рассмотрены в подглавах 5.6.

5.5 Результаты оценки эффективности дифференциальной (первичной) диагностики рабдомиосаркомы параменингеальной локализации

Медиана длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного диагноза для рабдомиосарком составила 2,3 (1,5;6,3) мес. Согласно данным, представленным в таблице 5.2.1, отсутствовали клинически (2,4 мес. против 2,1 мес. для групп А-Б соответственно) и статистически ($U = 89,5$ $p=0,851$) значимые различия длительности наблюдения пациентов в изучаемых группах. Неблагоприятная патоморфологическая природа РМС не влияла на длительность наблюдения пациента (Ме 2,6 мес. для неблагоприятной против 2,2 мес. для благоприятной; $U = 61,0$ $p=0,334$).

Характеристика эффективности дифференциальной (первичной) диагностики рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в зависимости от степени участия референс-центра представлены в таблице 5.5.1.

Таблица 5.5.1 – Характеристика эффективности диагностики дифференциальной (первичной) диагностики рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в зависимости от степени участия референс-центра

| Изучаемый признак | | Количество случаев, n (%) |
|---|--|---------------------------|
| <i>Адекватность объема биопсии (n=28)</i> | | |
| Биопсия выполнена по месту жительства/в референс-центре ¹ | | 13(46) / 3 (11) |
| Отсутствие биопсии и диагноза РМС, подозрение на иную нозологию до операции (нерадикальное удаление) | | 11 (39) |
| Наличие неинформативной биопсии, что привело к нерадикальному удалению | | 1 (4) |
| <i>Направление биоптата/операционного материала в референс-центр (n=29)²</i> | | |
| Биоптат/операционный материал направлен в референс-центр (<i>есть</i> заключение ПГИ по месту жительства) ² | | 9 (31) / 5 (17) |
| Биоптат/операционный материал направлен в референс-центр (<i>нет</i> заключения ПГИ по месту жительства) | | 2 (7) / 2(7) |
| Инициально ПГИ биоптата/операционного материала проводилось в референс-центре ² | | 3 (10) / 3 (10) |
| Пересмотр биоптата в референс-центре при поступлении | | 5 (17) |
| <i>Эффективность постановки первичного диагноза (n=28)</i> | | |
| Смена диагноза не проводилась | Диагноз РМС инициально выставлен по месту жительства | 6 (21) |
| | Диагноз РМС инициально выставлен в референс-центре | 10 (36) |
| Смена диагноза в ходе пересмотра препаратов в референс-центре | | 12 (43) |
| 1 – В качестве референс-центра здесь и далее рассматриваются различные специализированные учреждения, признанные в качестве референс-центра; 2 – В одном случае инициально неинформативной биопсии с последующим нерадикальным удалением РМС биоптат направлялся в референс-центр и нерадикальное удаление было выполнено в референс-центре. Это увеличило количество ПГИ до 29 у 28 пациентов | | |

Согласно данным, представленным в таблице 5.5.1:

Биопсия в случае обращения пациента с отсутствием специфических симптомов и клиническими/инструментальными данными о наличии новообразования параменингеальной локализации выполнялась в половине (14/28, 50%) всех изучаемых случаев. При этом частота выполнения эксцизионной биопсии не зависела от того, в специализированный центр попадает пациент или нет: 3/5 (60%) против 13/24 (61%) соответственно (Exact Sig. (2-sided): 0,409).

Однако важно отметить, что

1) **в случае наличия биопсии** нерадикальное хирургическое лечение было представлено только в одном случае (1/17), когда материал биопсии был неинформативен,

2) **в отсутствие биопсии** во всех случаях (11/11) было выполнено нерадикальное (частичное или субтотальное) удаление рабдомиосаркомы.

Значимым преимуществом референс-центра является отсутствие смены патоморфологического диагноза:

1) **Смена патоморфологического диагноза** при пересмотре биоптата/операционного материала в референс-центре была представлена в 12/13 (92%) случаев, общая доля смены диагноза составила 43% (12/28);

2) **Смена первичного диагноза, выставленного клинически** на основе данных инструментальной диагностики и жалоб пациента клинически чаще была представлена в неспециализированных лечебных учреждениях: 73% (16/22) против 50% (3/6) для специализированного центра, при этом в 1/5 случаев клинический диагноз в специализированном центре базировался на данных патоморфологического исследования неинформативного биоптата (дефект забора материала), согласно которым данных за неопластический процесс представлено не было;

3) **Диагноз РМС, изначально выставленный по месту жительства** на основе патоморфологического исследования был подтвержден в 6/18 (33%) случаев,

4) **Диагноз РМС, изначально выставленный в референс-центре** на основе патоморфологического исследования в дальнейшем не менялся в 100% (10/10) случаев.

5) Касательно **маршрутизации патоморфологического исследования**, важно отметить, что в 22% (5/23) случаев биоптат/операционный материал не направлялся на пересмотр в референс-центр, при этом в 40% (2/5) данных случаев при пересмотре биоптата/операционного материала при поступлении пациента в специализированный центр происходила смена диагноза. В 17% (4/23) случаев по

месту жительства не было выставлено диагноза по результатам патоморфологического исследования биоптата/операционного материала и диагноз РМС был выставлен инициально в референс-центре;

Так, **корректный диагноз РМС** клинически значимо чаще выставлялся в референс-центре 79% (22/28) против 21% (6/28):

- 1) в 46% (10/22) диагноз был инициально выставлен в референс-центре;
- 2) в 54% (12/22) – в ходе смены диагноза при пересмотре биоптата/операционного материала.

При сравнительном анализе длительности постановки корректного диагноза пациентам с новообразованиями параменингеальной локализации в зависимости от нозологии были выявлены статистически значимые различия ($H=29,776$ $p<0,001$), что потребовало проведения апостериорного сравнения, представленного в таблице 5.5.2.

Согласно данным, представленным в таблице 5.5.2,

- 1) наиболее высокая эффективность первичной диагностики новообразований параменингеальной локализации представлена в группе мезенхимальных опухолей, которую в данном исследовании представляет рабдомиосаркома;

- 2) наиболее низкая эффективность – в группе костно-фиброзных неоплазий, особенно в группе фиброзной дисплазии;

- 3) наиболее высокая доля смены диагноза отмечалась в группе ювенильной оссифицирующей фибромы, что ассоциировано с трудностями дифференциальной диагностики костно-фиброзных неоплазий и медленным развитием неспецифических клинических симптомов;

- 4) Наиболее низкая доля смены диагноза – в группе рабдомиосарком, что обусловлено стремительным инвазивным ростом опухоли.

Таблица 5.5.2 – Результаты апостериорного сравнения длительности постановки корректного диагноза пациентам с новообразованиями параменингеальной локализации

*Примечание: РМС – рабдомиосаркома, ЮАНОЧ – ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа, ФД – фиброзная дисплазия, ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма; для оценки уровня значимости отличий применялся *U test* – *U*-критерий Mann-Whitney,*

| Группы сравнения | Доля смены диагноза, Г ₁ ; Г ₂ , % | Медиана (Q1; Q3) длительности наблюдения, Г ₁ ; Г ₂ , мес. | Результаты статистического анализа |
|------------------|--|--|--|
| РМС против ЮОФ | 72,7 | 2,3 (1,5; 6,3) | U _(Г1-Г2) = 182,0 p=0,024 |
| | 100,0 | 3,8(2,8;12,0) | |
| РМС против ЮАНОЧ | 72,7 | 2,3 (1,5; 6,3) | U _(Г1-Г2) = 832,5 p <0,001 |
| | 67,6 | 8 (5; 14) | |
| РМС против ФД | 72,7 | 2,3 (1,5; 6,3) | U _(Г1-Г2) = 111,0 p <0,001 |
| | 54,6 | 11,9(3,8;33,1) | |
| ЮОФ против ЮАНОЧ | 100,0 | 3,8(2,8;12,0) | U _(Г1-Г2) = 1266,0 p = 0,327 |
| | 67,6 | 8 (5;14) | |
| ЮОФ против ФД | 100,0 | 3,8(2,8;12,0) | U _(Г1-Г2) = 221,0 p = 0,051 |
| | 54,6 | 11,9(3,8;33,1) | |
| ЮАНОЧ против ФД | 67,6 | 8 (5; 14); | U _(Г1-Г2) = 1662,0 p = 0,047 |
| | 54,6 | 11,9(3,8;33,1) | |

5.6 Результаты сравнительного межгруппового анализа периоперационной безопасности хирургического лечения рабдомиосаркомы

Различий **предоперационной безопасности** пациента в зависимости от тактики планируемого хирургического вмешательства не было выявлено в ходе исследования.

Интраоперационная безопасность

Графическое представление сравнительного анализа **продолжительности хирургического этапа** операции в зависимости от вида хирургического доступа отображено на рисунке 5.6.1, результаты статистического анализа – в таблице 5.5.1

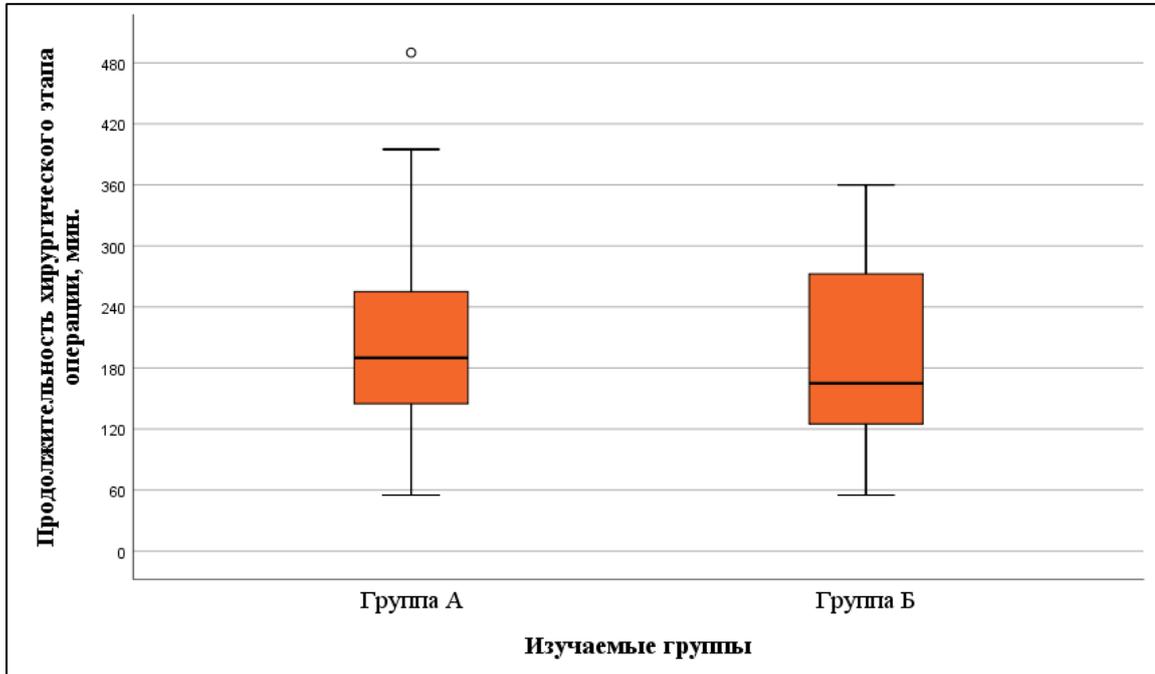


Рисунок 5.6.1. Графическое сравнительного анализа продолжительности хирургического этапа операции при удалении рабдомиосаркомы в зависимости от вида хирургического доступа

Примечание: Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ

Согласно данным, представленным в таблице 5.3.1 и на рисунке 5.6.1, медиана продолжительности хирургического этапа операции составила 180 (140; 277) мин. для эндоскопического доступа (группа А) и 165 (110; 305) мин. для открытого доступа (группа Б). Выбор хирургического доступа не оказывал ни клинически (Me 180 мин. против 165 мин. соответственно) ни статистически ($U = 89,5$ $p=0,851$) значимого влияния на продолжительность хирургического этапа операции.

Графическое представление сравнительного анализа **объема интраоперационной кровопотери**, выраженного в мл. и %ОЦК в зависимости от вида хирургического доступа отображено на рисунке 5.6.2, результаты статистического анализа – в таблице 5.5.1.

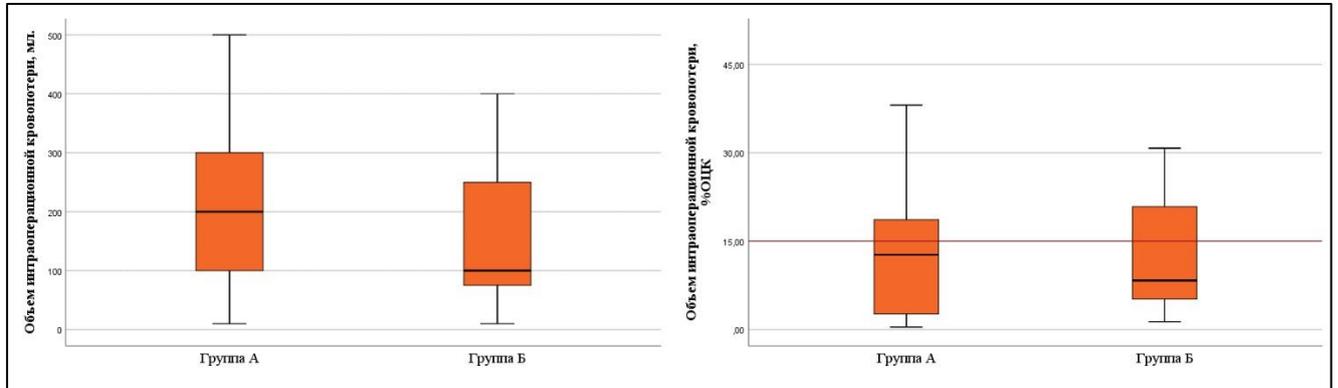


Рисунок 5.6.1. Графическое представление сравнительного анализа объема интраоперационной кровопотери, выраженного в мл. и %ОЦК при удалении рабдомиосаркомы в зависимости от вида хирургического доступа

Примечание: Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ; красной линией представлен порог объема клинически значимой интраоперационной кровопотери

Согласно данным, представленным на рисунке 5.6.2 и в таблице 5.5.1, медиана объема интраоперационной кровопотери не превышала клинически значимого порога в 15%ОЦК вне зависимости от вида хирургического доступа, при этом вид хирургического доступа не оказывал ни клинически ни статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери и частоту выполнения гемотрансфузии:

- 1) Медиана объема кровопотери, выраженной в мл. составила 200 (75; 350) и 100 (50; 300) мл. для групп А-Б соответственно ($U = 81,5$ $p=0,578$);
- 2) Медиана объема кровопотери, выраженной в %ОЦК – 12,7 (2,1; 20,8) и 8,3 (3,9; 21,2) %ОЦК для групп А-Б соответственно ($U = 92,0$ $p=0,963$);
- 3) Кровопотеря выше клинически значимых 15%ОЦК была представлена в 35% случаев: 6/17 и 4/11 для групп А-Б соответственно ($p=0,409$);

4) Интраоперационная гемотрансфузия проводилась в 10/17 случаев в группе А и в 5/11 случаев в группе Б. Медиана общего объема гемотрансфузии (эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы) составила 310 (260; 390) и 300 (205; 640) мл. для групп А-Б соответственно (Mann-Whitney U = 80,0 p=0,503).

Интраоперационные эпизоды ликвореи вследствие пострезекционного дефекта твердой мозговой были представлены в 1/17 и 1/11 случаях для групп А-Б соответственно: во всех случаях выполнялось симультанное закрытие дефекта «сэндвич»-лоскутом. Иных интраоперационных критических инцидентов не было зарегистрировано.

Послеоперационная безопасность

Согласно данным, представленным в таблице 5.4.1, вид хирургического доступа не оказывал статистически значимого (Fisher's Exact test 2-sided=0,409) влияния на частоту развития послеоперационных осложнений, но с точки зрения клинической значимости при открытом хирургическом доступе чаще развивались послеоперационные осложнения (4/17 и 5/11 пациентов для групп А-Б соответственно), что было ассоциировано с наличием более обширных пострезекционных дефектов, клинически и статистически значимо более частым выполнением симультанной реконструкции пострезекционного дефекта (3/17 и 7/11 пациентов для групп А-Б; Fisher's Exact test 2-sided =0,020).

Инфекционные осложнения были выявлены у 9/28 пациентов (4/17 и 5/11 для групп А и Б соответственно), иные осложнения были единичными:

1) В группе А (эндоскопический доступ) были выявлены: 3/17 инфекционных осложнений и 1/17 случай расхождения швов, вызвавший рубцовую деформацию твердого неба (выполнена реконструкция местными тканями);

2) В группе Б (открытый доступ) были выявлены: 2/11 случаев рубцовой деформации, вызванной расхождением швов (выполнена реконструкция местными тканями), 1/11 парез лицевого нерва (выполнена нейропластика лицевого нерва), 1/11 эпизод ликвореи, вызванной неприживлением лоскута, сформированного из местных тканей (реконструкция местными тканями) и 1/11 инфекционное

осложнение, вызвавшее некроз лоскута и формирование свищевого хода (данному пациенту было выполнено иссечение свища с некрэктомией и повторная реконструкция местными тканями).

Резюмируя результаты анализа периоперационной безопасности пациента, выбор эндоскопического доступа не оказывал клинически или статистически значимого влияния на пред- и послеоперационную безопасность пациента с рабдомиосаркомой. Наличие клинически значимо более высокой частоты развития послеоперационных осложнений предположительно ассоциировано с объемом пострезекционного дефекта, при этом частота развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде не зависела от вида хирургического доступа

5.7 Результаты сравнительного межгруппового анализа продолжительности послеоперационной госпитализации и эффективности послеоперационной адаптации пациентов с рабдомиосаркомой

Графическое представление сравнительного анализа продолжительности послеоперационной госпитализации, продолжительности наблюдения от момента выписки из хирургического отделения до продолжения программной терапии (выполнения лучевой терапии/адьювантной химиотерапии и пр.) пациентов с рабдомиосаркомой парааортальной локализации отображено на рисунке 5.7.1, статистический анализ – в таблице 5.7.1.

Согласно данным, представленным в таблице 5.4.1 и на рисунке 5.7.1, при открытом хирургическом доступе (группа Б) отмечались клинически и статистически значимо более длительная продолжительность послеоперационного наблюдения пациента в условиях хирургического отделения: медиана послеоперационного наблюдения пациента составила 2 (5; 8; 2-12) сут. и 5 (6; 16; 5-21) сут. для групп А и Б соответственно ($U = 47,0$ $p=0,028$).

Медиана общей продолжительности наблюдения пациента от операции до продолжения программной терапии (с учетом особенностей маршрутизации пациента) составила 4 (8; 17; 4-20) сут. и 7 (13; 27; 7-31) сут. для групп А и Б соответственно ($U = 45,0$ $p=0,022$), что также отражено на рисунке 5.7.1.

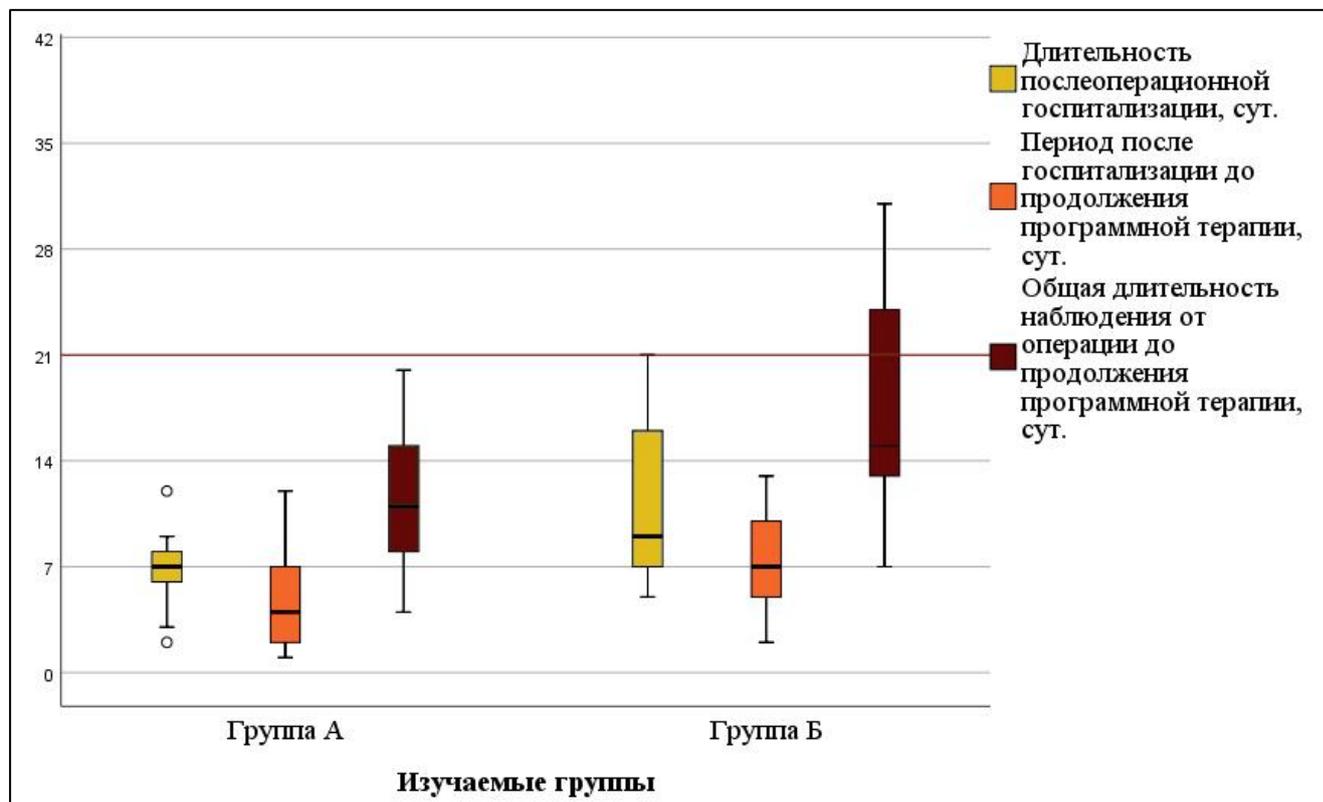


Рисунок 5.7.1. Графическое представление сравнительного анализа продолжительности послеоперационной госпитализации пациентов с рабдомиосаркомой и временного интервала между операцией и продолжением программной терапии в зависимости от вида хирургического доступа

Примечание: Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ

При этом, согласно данным, представленным в таблице 5.4.1, частота необходимости наблюдения пациента в условиях ОРИТ не зависела от вида применяемого хирургического доступа: 7/17 (41%) против 6/11 (55%) для групп А и Б соответственно ($\chi^2_{(1)} = 0,480$ $p=0,488$). Продолжительность наблюдения пациента в ОРИТ также не зависела от вида хирургического доступа: 2,0 (2,0; 2,0; 1-2) сут. и 2,0 (2,0; 2,5; 2-4) сут. для групп А и Б соответственно ($U = 75,0$ $p=0,326$).

Сокращение продолжительности временного интервала между операцией и продолжением программной терапии принципиально важно для пациентов с

рабдомиосаркомой параменингеальной локализации ввиду необходимости строгого соблюдения тайминга продолжения программной терапии. Особенно важно повышение эффективности послеоперационной адаптации пациента ввиду особенностей маршрутизации данных пациентов: медиана продолжительности наблюдения пациента от момента выписки из хирургического отделения до продолжения программной терапии (в случае наличия показаний для продолжения терапии) составила 1 (1; 7) сут. для группы А и 2 (5; 11) сут. для группы Б ($U = 51,5$, $p=0,047$).

5.8 Результаты сравнительного межгруппового анализа радикальности хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации в зависимости от хирургического доступа

Радикальное (R0) хирургическое лечение на инициальном этапе в изучаемых группах не выполнялось ввиду топографо-анатомических особенностей рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, исключающих во всех представленных случаях возможность выполнения радикальное хирургическое лечение в отсутствие неoadьювантного этапа программной терапии.

Графическое представление результатов сравнительного анализа радикальности удаления рабдомиосаркомы представлено на рисунке 5.8.1.



Рисунок 5.8.1. Графическое представление сравнительного анализа радикальности хирургического лечения в зависимости от календарного года выполнения операции

Согласно данным, представленным на рисунке 5.8.1., радикальное хирургическое лечение было выполнено в 53,6% (15/28) случаев:

1) в группе А (эндоскопический доступ) было представлено 9/17 случаев R0 резекции, 7/17 случаев R1 и 1/17 – R2 резекции. В 2/7 случаев R1-резекции была представлена циторедуктивная операция по витальным показаниям, R2 – резекция была выполнена циторедуктивно в рамках комбинированного локального контроля совместно с лучевой терапией.

2) в группе Б (открытый доступ) было представлено 6/11 случаев R0 резекции, 3/11 случаев R1 и 2/11 – R2 резекции. Во всех случаях R2-резекции отсутствовал диагноз РМС при поступлении: в 1/2 случае вследствие возможности инициального радикального удаления компонента опухоли с инвазией в основание черепа и пирамиду височной кости, объем эксцизионной биопсии был расширен до удаления новообразования в пределах видимых границ и биопсии компонента опухоли в слуховом проходе, показаний к выполнению second-look операции у данного пациента не было; в 1/2 случаев согласно запланированному объему операции предстояло выполнение эксцизионной биопсии, однако интраоперационно было выявлено обширное интракраниальное распространение опухоли с инвазией в ткани головного мозга, в связи с невозможностью выполнения R0-резекции было выполнено субтотальное удаление новообразования в кооперации с нейрохирургом.

Результаты определения факторов риска нерадикального отсроченного хирургического лечения представлены в таблице 5.8.1. Выполнение многофакторного логистического анализа не представлялось возможным в следствие малого объема выборочной совокупности.

Таблица 5.8.1 – Результаты определения факторов риска нерадикальной отсроченной операции при хирургическом удалении рабдомиосаркомы

Примечание: ОШ – отношение шансов (Odds Ratio)

| Изучаемая переменная | Результаты статистического показателя | | | |
|---|---------------------------------------|------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | ОШ | 95% ДИ | Проверка гипотезы | Сила взаимосвязи |
| Нерадикальная попытка удаления в анамнезе | 3,30 | 0,64; 17,2 | Exact Sig. (2-sided): 0,228 | $\phi = 0,283$ $p = 0,149$ |
| Вид хирургического доступа | 0,56 | 0,11; 3,02 | Exact Sig. (2-sided): 0,683 | $\phi = -0,132$ $p = 0,500$ |

Согласно данным, представленным в таблице 5.8.1, нерадикальная попытка удаления рабдомиосаркомы в анамнезе и вид хирургического доступа не могут быть интерпретированы в качестве статистически значимых факторов риска отсроченного нерадикального хирургического лечения. Также не было выявлено статистически клинически значимых различий частоты нерадикального хирургического лечения вне зависимости от хирургического доступа (6/15 против 5/11 для групп А-Б). Однако важно отметить, что при нерадикальном инициальном хирургическом вмешательстве или неадекватном объеме эксцизионной биопсии клинически значимо чаще отсроченное хирургическое лечение (second-look) выполнялось нерадикально (6/10 против 5/16 соответственно).

Сравнительные результаты послеоперационного стадирования согласно IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study – IRS) в зависимости от хирургического доступа представлены на рисунке 5.8.2.

Согласно данным, представленным на рисунке 5.8.2, вид хирургического доступа не оказывал клинически значимого влияния на результаты послеоперационного стадирования согласно IRS. Статистический анализ не проводился в виду его нецелесообразности в условиях малого количества изучаемых случаев при их стратификации согласно IRS.

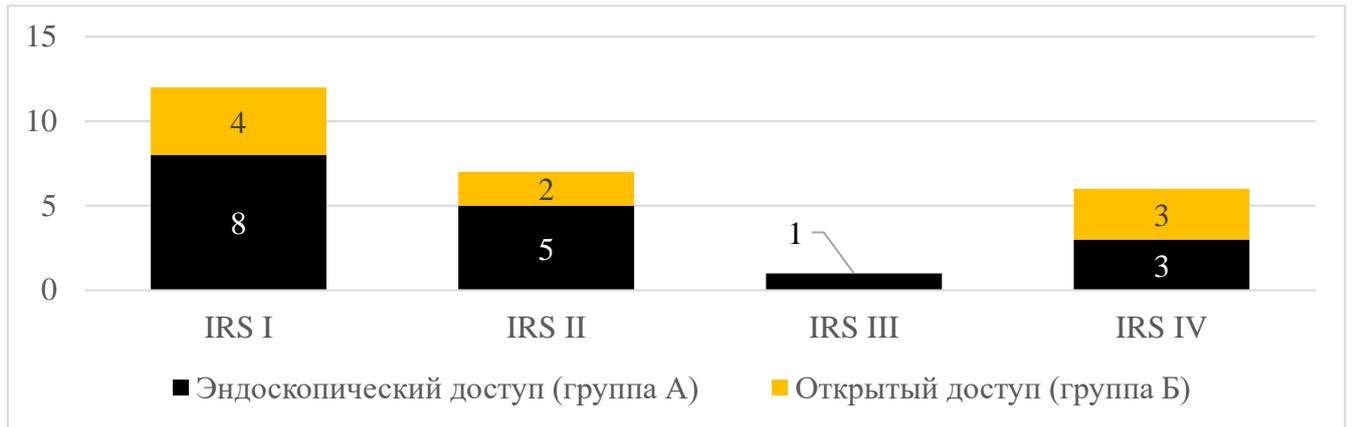


Рисунок 5.8.2. Результаты послеоперационного стадирования по IRS в зависимости от хирургического доступа

Примечание: IRS IV выставляется в случае наличия отдаленного метастатического поражения

Нерадикальное хирургическое лечение потребовало выполнение second-look операции в 46% (6/13) случаях. Во всех случаях данной операции предшествовала химиолучевая терапия в рамках программной терапии. Важно отметить, что согласно результатам патоморфологического исследования, в 67% (4/6) случаев в операционном материале не было выявлено данных за наличие неоплазии.

В 8/13 случаях second-look операция не выполнялась:

- 1) в 3/5 случаях в связи с письменным отказом законных представителей
- 2) в 2/5 случаях в связи со смертью пациента на фоне прогрессии заболевания,
- 3) в 2/13 случаях в связи с достижением полной ремиссии на фоне комбинированного локального контроля и адъювантной ПХТ.

5.9 Результаты изучения кривой обучаемости хирургического лечения

Графическое представление сравнительного анализа частоты интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК и радикальности хирургического лечения с учетом опыта хирургического удаления рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, вида хирургического доступа и календарного года выполнения операции отображены на рисунке 5.9.1.

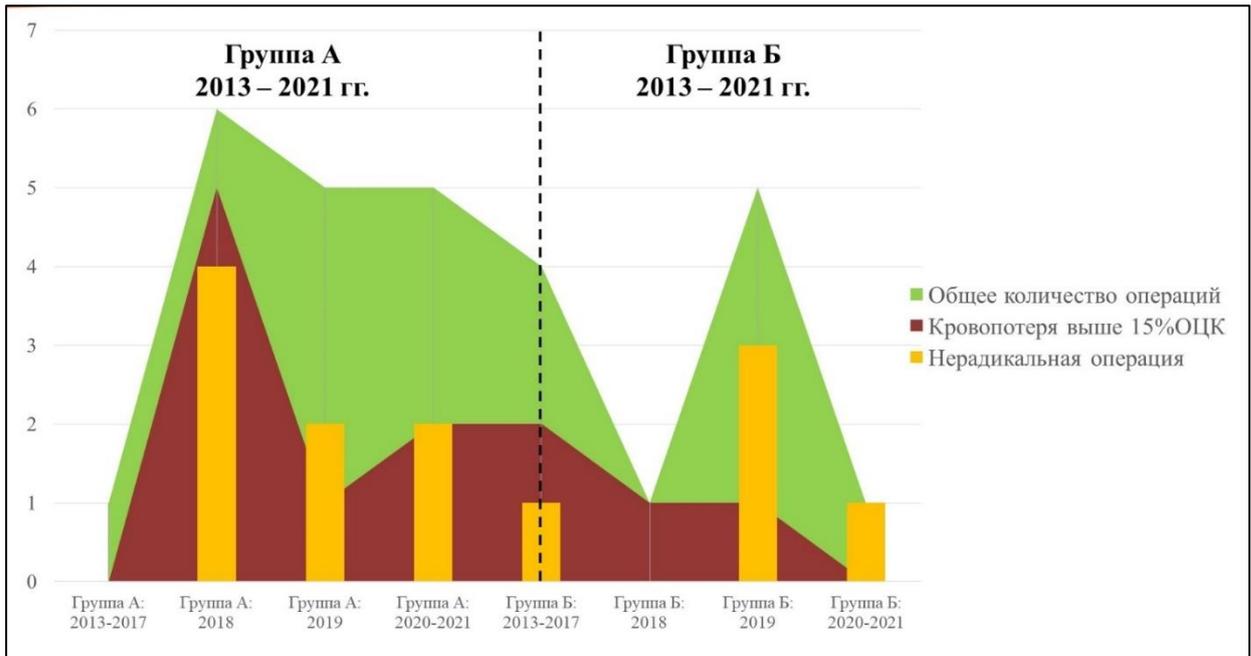


Рисунок 5.9.1. Графическое представление кривой обучения: динамика изменений опыта хирургической бригады, частоты нерадикального хирургического лечения рабдомиосаркомы и интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК (абсолютные значения)

Примечание: Группа А – эндоскопический доступ; Группа Б – открытый доступ

Следует отметить, что кривая обучения, представленная на рисунке 5.9.1 обладает рядом ограничений, которые должны быть учтены при интерпретации данных: в связи с относительно малым количеством изучаемых случаев нецелесообразно выполнение стратификации хирургической бригады, в то время как состав хирургической бригады может оказывать влияние на иные факторы риска и переменную исхода, при этом сама кривая обучения не может считаться репрезентативной и быть рекомендованной к применению в рутинной клинической

практике. Однако данный анализ обладает высокой теоретической значимостью для проведения дальнейших исследований.

Согласно данным, представленным на рисунке 5.9.1, отмечается тенденция к снижению частоты объема интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК и нерадикального хирургического лечения в случае наличия не менее 5 операций за предшествующий год для эндоскопической хирургии и не менее 3 – для открытой хирургии. Согласно результатам статистического анализа данная гипотеза не является статистически значимой (Exact Sig. 2-sided: 0,459; $\phi = 0,167$ $p = 0,338$), однако с клинической точки зрения нельзя отрицать тенденции снижения частоты клинически значимой интраоперационной кровопотери с увеличением клинического опыта.

5.10 Результаты сравнительного анализа общей и бессобытийной выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой в зависимости от хирургического доступа

Графическое представление кумулятивного анализа общей 5-летней выживаемости представлен на рисунке 5.10.1.

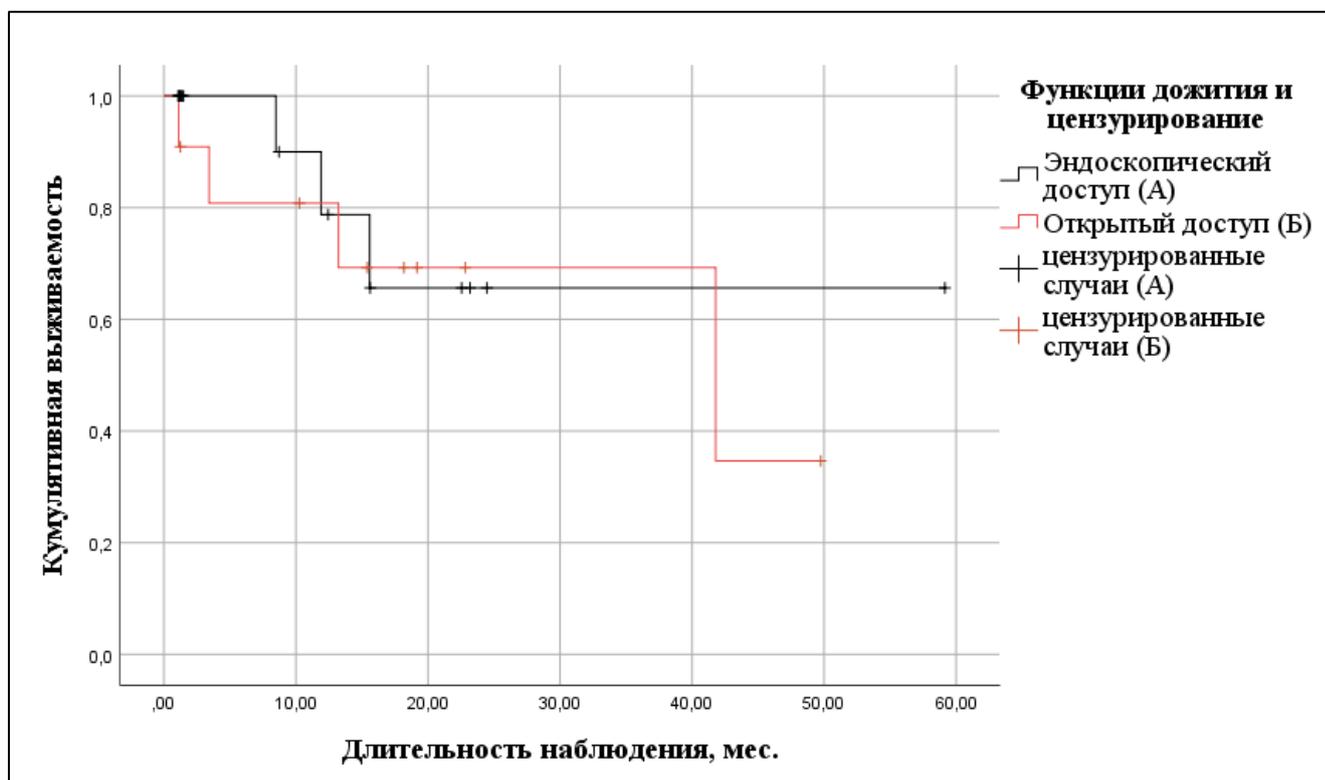


Рисунок 5.10.1. Кумулятивный анализ общей 5-летней послеоперационной выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации
Примечание: в качестве комбинированной контрольной точки принят зарегистрированный на момент окончания исследования летальный исход

В таблице 5.10.1 представлены результаты сравнительной оценки среднего времени, свободного от комбинированной контрольной точки (ККТ) и вероятностей дожития при анализе общей и бессобытийной 5-летней выживаемости.

Таблица 5.10.1 – Результаты сравнительной оценки среднего времени, свободного от комбинированной контрольной точки (ККТ) и вероятностей дожития при анализе общей и бессобытийной 5-летней выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации.

| Группа сравнения | Кумулятивная вероятность дожития | Среднее время, свободное от ККТ, мес. ДИ95% | Статистический критерий | | |
|--|----------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | | Log Rank (Mantel-Cox) | Breslow (Generalized Wilcoxon) | Tarone-Ware |
| Кумулятивный анализ общей 5-летней выживаемости: в качестве ККТ принят зарегистрированный на момент окончания исследования летальный исход | | | | | |
| Группа А | 65,6% | 43,1 (28,1; 58,0) | $\chi^2 = 0,176$ p. = 0,675 | $\chi^2 = 0,355$ p. = 0,551 | $\chi^2 = 0,224$ p. = 0,636 |
| Группа Б | 34,6% | 33,7 (21,5; 45,8) | | | |
| Кумулятивный анализ 5-летней бессобытийной выживаемости: в качестве ККТ принята прогрессия или рецидив | | | | | |
| Группа А | 80,0% | 50,4 (35,2; 65,7) | $\chi^2 = 0,530$ p = 0,467 | $\chi^2 = 0,439$ p = 0,508 | $\chi^2 = 0,481$ p. = 0,488 |
| Группа Б | 53,3% | 34,7 (19,2; 50,3) | | | |

Согласно данным, представленным на рисунке 5.10.1 и в таблице 5.10.1, отсутствовали статистически значимые различия общей и бессобытийной 5-летней выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации вне зависимости от применяемого хирургического доступа. Однако представлены клинически значимые преимущества общей и бессобытийной 5-летней выживаемости в группе эндоскопического доступа: вероятность дожития до 5-лет послеоперационного наблюдения составляет 65,6% против 34,6% для общего анализа выживаемости и 80,0% против 53,3% для анализа бессобытийной выживаемости (43,1 мес. против 33,7 мес. и 50,4 против 34,7 – среднее время, свободное от события для групп А-Б соответственно). Полученные данные требуют дальнейшего изучения на более крупной выборке для оценки влияния дополнительно вмешивающихся факторов риска.

5.11 Результаты сравнительного анализа фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации

В связи с отсутствием возможности для выполнения сравнительного анализа качества жизни пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации до и после хирургического лечения ввиду специфики лечения данной нозологической группы (наличие неoadьювантной и адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии согласно протоколу CWS-2009, искажающих истинные значения показателей физического и психологического компонентов качества жизни), сравнительный анализ «затраты-полезность» для данной группы пациентов не выполнялся.

Однако был выполнен **сравнительный анализ прямых затрат на хирургическое лечение в зависимости от хирургического доступа**: применение эндоскопических технологий позволяет снизить (463008 руб. против 506320 руб.) прямые затраты на выполнение хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации у детей.

Результаты выполненного **анализа минимизации затрат** представлены в таблице 5.11.1.

Таблица 5.11.1 – Результаты анализа минимизации затрат (СМА) и порога готовности платить (ПГП)

| Степень учета паритета покупательной способности (ППС) | ВВП на душу населения, руб. | ВВП на душу населения по данным всемирного банка на 2019, USD | ПГП, руб. | ПГП, USD |
|---|-----------------------------|---|-----------|----------|
| Без учёта ППС (в номинальном выражении)* | 794971 | 11273 | 2384915 | 33819 |
| С учётом ППС** | 669064 | 28053 | 2007192 | 84159 |
| *1 USD = 70,52 руб. (по курсу на 30 октября 2021 года); **1 USD = 23,85 руб. (с учётом паритета покупательной способности, рассчитанной по индексу Биг Мака) | | | | |

При сопоставлении данных, представленных в таблице 5.11.1 и, рассчитанными на предыдущем этапе, прямыми затратами, несмотря на то что

строго предпочтительным (с точки зрения СМА) хирургическим доступом являлся эндоскопический, при этом стоимость сравниваемых методов лечения не превышала порога готовности платить (ПГП).

5.12 Протокол оптимизации хирургического лечения пациентов детского и подросткового возраста с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации

На рисунке 5.12 представлен оптимизированный протокол хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации.



Рисунок 5.12.1. Оптимизированный протокол диагностики, маршрутизации и хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации

В качестве оптимизации существующих протоколов диагностики и хирургического лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации у детей предложено:

1) рекомендация об обязательной постановке клинического диагноза после пересмотра биопсийного (операционного) материала в референс-центре, что позволит повысить эффективности ранней диагностики рабдомиосаркомы и определения корректного плана лечения, что может повысить продолжительность бессобытийной выживаемости данной группы пациентов;

2) вектор на подключение эндоскопических технологий в качестве метода выбора хирургического лечения, а в случае невозможности проведения адекватного, поставленным целям, хирургического лечения с помощью эндоскопических технологий – выполнение комбинированного хирургического лечения в условиях междисциплинарной команды специалистов;

3) рекомендация по выполнению симультанной реконструкции с индивидуальным планированием хода операции и применяемых материалов с помощью 3D-компьютерного моделирования и стереолитографического типирования;

4) рекомендация о проведении планирования ранней ортодонтической реабилитации в случае наличия обширного пострезекционного дефекта на предоперационном этапе у пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анатомо-топографические особенности и схожая (однако неспецифичная) клиническая картина объединяют новообразования параменингеальной локализации в одну группу. Данное расположение определяет основные технические сложности комплексного лечения пациентов с параменингеальными новообразованиями:

- 1) трудность ранней диагностики и верификации корректного диагноза;
- 2) определение тактики хирургического лечения затруднено необходимостью сочетания подчас несочетаемых требований относительно радикальности хирургической резекции и стремлением к функционально и эстетически щадящим хирургическим вмешательствам.

При этом высокая редкость представленных нозологий затрудняет оценку эффективности и оптимизацию диагностики, хирургического лечения и реабилитации данной группы пациентов.

В рамках данного диссертационного исследования в соответствии с поставленными целью и задачами исследования были выполнены оценка эффективности и оптимизация качества хирургического лечения и маршрутизации пациентов детского и подросткового возраста с новообразованиями параменингеальной локализации на основе репрезентативной выборочной совокупности пациентов: объем общей выборочной совокупности составил 249 пациентов. Важно отметить, что в диссертации изучены новообразования параменингеальной локализации, охватывающие три наиболее значимых источника развития: группа сосудистых новообразований, костно-фиброзные неоплазии и мезенхимальные опухоли. Это позволило как всесторонне оценить эффективность лечения общей группы новообразований параменингеальной локализации, так и выполнить дифференциальную оценку с учетом особенностей клинической картины, патоморфологической природы и прогноза заболевания.

Так, согласно результатам диссертационного исследования, эксцизионная биопсия костно-фиброзных неоплазий, но в первую очередь – рабдомиосаркомы, выполненная в адекватном объеме (при условии исследования биоптата в референс-

центре), позволяет значимо сократить длительность наблюдения пациента от дебюта заболевания до постановки корректного диагноза. При этом в условиях референс-центра оказалась чрезвычайно высокая доля смены клинически/патоморфологически установленного диагноза: от 54,6% до 100%. В то время как выполнение биопсии при ювенильной ангиофибrome несло дополнительные риски и не повышало эффективности первичной диагностики (смена диагноза в 67,6% случаях).

Общепринятая парадигма о степени радикальности хирургического лечения при наличии злокачественных и доброкачественных новообразований требует уточнения в случае наличия параменингеальной локализации:

1) Несмотря на стремление к максимальной радикальности хирургического лечения рабдомиосаркомы, при вовлечении важных анатомических структур в опухолевый конгломерат, целесообразно рассмотреть возможность выполнения R1-резекции с применением микрохирургической техники в условиях адекватного комбинированного локального контроля (с применением лучевой терапии). Однако выполнение макроскопически нерадикального хирургического лечения R2-резекции может быть рассмотрено только в качестве циторедуктивной операции, проводимой по витальным показаниям или с целью повышения качества жизни паллиативного пациента;

2) При ювенильной оссифицирующей фибrome нерадикальное хирургическое вмешательство грозит упорно рецидивирующим течением, что значительно снижает качество жизни пациента, в то время как при наличии фиброзной дисплазии может быть рассмотрено ремоделирующее хирургическое лечение с выполнением послеоперационной терапии бисфосфонатами.

3) При ювенильной ангиофибrome носоглотки и основания черепа, согласно данным, полученным в ходе исследования, нерадикальное удаление многократно повышает риск последующей нерадикальной операции.

Кривая обучения (не менее 10 операций в роли хирурга-оператора за предшествующий год) играет значимую роль при обеспечении интраоперационной безопасности пациента и радикальности проводимого лечения. В условиях высокой

редкости ювенильной ангиофибромы ($\leq 1:150000$), кривую обучения следует расценивать, как требование к маршрутизации пациента: инициально хирургическое лечение данной нозологии следует проводить в условиях специализированного центра. При этом в случае наличия ювенильной ангиофибромы \geq IIIb стадии по Fisch-Andrews, порог кривой обучения должен быть повышен. Кривая обучения при хирургическом лечении костно-фиброзных неоплазий и рабдомиосаркомы параменингеальной локализации не может быть репрезентативна ввиду относительно малого количества изучаемых случаев, однако нельзя отрицать наличия тенденции к повышению радикальности и снижению интра- и послеоперационных рисков в случае наличия регулярного опыта хирургического лечения данных нозологий, что также свидетельствует о необходимости оптимизации маршрутизации данной группы пациентов.

Выбор хирургического доступа не оказывал статистически или клинически значимого влияния на радикальность операции и безопасность пациента в условиях специализированного центра. Однако с точки зрения фармакоэкономического анализа, применение эндоскопических технологий является предпочтительным. Так, выбор хирургического доступа при новообразованиях параменингеальной локализации следует определять индивидуально для каждого пациента на этапе планирования операции с учетом топографо-анатомических особенностей новообразования и планируемого объема пострезекционного дефекта, определяющего необходимый метод облигатной реконструкции и, соответственно, тактику выполнения хирургического лечения. Выбор материала и тактики реконструктивно-пластического этапа операции и ранней послеоперационной реабилитации должен проводиться на этапе предоперационного планирования с использованием 3D-реконструкций, стереолитографического моделирования и, при необходимости, зубных слепков.

Хирургическое лечение ювенильной рабдомиосаркомы I-VIa стадии по Fisch-Andrews (вне зависимости от наличия/отсутствия нерадикального хирургического лечения в анамнезе), рекомендуется выполнять эндоскопически при условии выполнения операции в специализированном центре, что позволяет

достичь ускоренного выздоровления пациентов, минимизируя интра- и периоперационные риски, отвечая требованиям «быстрый путь в хирургии» (fast track surgery, FTS) и «ускоренное восстановление после хирургических операций» - enhanced recovery after surgery (ERAS). В ходе выполнения диссертационного исследования также удалось уточнить ранее опубликованные показания для выполнения предоперационной эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа, ранжированные по степени влияния (от большего к меньшему):

- 1) деструкция тканями опухоли большого крыла клиновидной кости;
- 2) стадия Fisch-Andrews \geq IIIb;
- 3) наличие нерадикальной попытки удаления ювенильной ангиофибромы в анамнезе (повторное хирургическое лечение).

При этом была уточнена степень влияние IIIa стадии по Fisch-Andrews: в случае опыта хирурга-оператора 10 и более операций (в качестве хирурга-оператора) за предшествующий год, IIIa стадия по Fisch-Andrews не оказывает ни клинически ни статистически значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери.

Эффективность послеоперационной реабилитации пациентов с рабдомиосаркомой согласно данным диссертационного исследования клинически и статистически значимо зависела от хирургического доступа: при открытом хирургическом доступе скорость восстановления пациентов после операции замедлялась. При открытом доступе также чаще наблюдались более обширные пострезекционные дефекты, требующие выполнения симультанной реконструкции и, соответственно, более длительного наблюдения в стационаре. Однако влияние хирургического доступа на продолжительность госпитализации следует учитывать при планировании программной терапии. В случае лечения пациента в условиях специализированного центра качество жизни пациентов с ювенильной ангиофибромой и костно-фиброзными неоплазиями параменингеальной локализации в послеоперационном периоде восстанавливается вплоть до популяционных показателей здоровых детей той же возрастной группы, согласно данным, полученным в ходе исследования.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена низкая эффективность первичной диагностики новообразований параменингеальной локализации; наиболее высокая длительность постановки корректного диагноза отмечалась в группах фиброзной дисплазии и ювенильной ангиофибромы носоглотки (Me 11,9 и 8 мес. соответственно против 2,3 и 3,8 соответственно для РМС и ЮОФ; $N=25,3$; $p<0,001$); при этом во всех группах отмечалась высокая доля смены первичного диагноза в референс-центре (54,6-100%).
2. Пересмотрены ключевые факторы риска повышения интраоперационной кровопотери на 12,5-26,8% ОЦК при хирургическом удалении ювенильной ангиофибромы: подтверждена ключевая роль деструкции большого крыла клиновидной кости ($p<0,001$), уточнена степень влияния \geq IIIb стадий Fisch-Andrews ($p=0,022$), впервые выявлен фактор нерадикальной попытки удаления ЮАНОЧ в анамнезе (повторная операция; $p=0,056$), IIIa стадия Fisch-Andrews исключена из прогностической модели; степень предоперационной эмболизации не оказывала ни клинически (разница составила не более 8,5 %ОЦК), ни статистически ($p=0,11-0,60$) значимого влияния на объем интраоперационной кровопотери; Выбор хирургического доступа при удалении фиброзной дисплазии и рабдомиосаркомы ($\chi^2=2,559$; $p=0,110$; $U = 92,2$ $p=0,944$) не оказывал статистически и клинически значимого влияния на интра- и послеоперационную безопасность пациентов.
3. Выявлено, что в условиях специализированного центра возможно выполнение «хирургии быстрого пути» при хирургическом лечении новообразований параменингеальной локализации. Продолжительность послеоперационной госпитализации без выполнения предоперационной эмболизации статистически значимо ниже, чем при неполной ($U=398,0$; $p<0,001$) и полной ($U=480,5$; $p=0,001$) эмболизации. Продолжительность послеоперационной госпитализации статистически и клинически значимо ниже при применении эндоскопического доступа в случае РМС и эндоскопических/комбинированных

методов при костно-фиброзных неоплазиях ($p < 0,017$), что принципиально важно для соблюдения тайминга лечения пациентов с рабдомиосаркомой.

4. При оценке эффективности послеоперационной адаптации выявлено статистически и клинически значимое улучшение суммарных показателей физического (PCS; $p < 0,017$ для всех случаев) и психологического (MCS; $p < 0,017$ для всех случаев) компонентов качества жизни пациентов с доброкачественными новообразованиями параменингеальной локализации, вплоть до сопоставимых с популяционными показателями здоровых детей той же возрастной группы, что свидетельствует о высокой эффективности хирургического лечения и послеоперационной адаптации пациентов.

5. Выявлены факторы риска повышения частоты нерадикального хирургического лечения ювенильной ангиофибромы: предшествующая нерадикальная попытка удаления в анамнезе ($p < 0,001$); стадия Fisch-Andrews \geq IIIb ($p = 0,002$); порог кривой обучаемости ≤ 10 операций за предшествующий год остается значимой для I-IIIa стадий и должен быть повышен для стадий Fisch-Andrews \geq IIIb, деструкция большого крыла клиновидной кости (в 3,9 раза; $p = 0,081$). Выбор хирургического доступа при удалении костно-фиброзных неоплазий и рабдомиосаркомы не оказывал статистически значимого влияния на частоту развития рецидива.

6. Выявлены факторы снижения бессобытийной выживаемости пациентов с ювенильной ангиофибромой (стадия Fisch-Andrews \geq IIIb, нерадикальная попытка удаления ангиофибромой в анамнезе; кривая обучения хирурга-оператора). Вид хирургического доступа не оказывает статистически и клинически значимого влияния на продолжительность бессобытийной выживаемости пациентов с костно-фиброзными неоплазиями (ЮОФ и ФД). Однако вероятность общей и бессобытийной 5-летней выживаемости клинически значимо выше при эндоскопическом удалении рабдомиосаркомы параменингеальной локализации (63,0% против 33,7% и 54,9% против 15,9% соответственно).

7. Согласно сравнительному анализу фармакоэкономической приемлемости, метод эндоскопического клипирования без эмболизации ювенильной

ангиофибромы (вне зависимости от наличия или отсутствия интраоперационной гемотрансфузии), а также эндоскопический/комбинированный хирургические доступы при лечении костно-фиброзных неоплазий и рабдомиосаркомы обладали наилучшими коэффициентами «затраты-полезность» и являются предпочтительными с точки зрения анализа минимизации затрат. При этом ни один из применяемых методов хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации не превышал порога готовности платить.

8. В ходе диссертационного исследования в ходе комплексно оценки эффективности диагностики, определения тактики хирургического лечения и послеоперационной адаптации на основании данных статистического анализа и систематической оценки данных литературы были выработаны протоколы оптимизации диагностики, хирургического лечения и маршрутизации пациентов детского и подросткового возраста с новообразованиями параменингеальной локализации

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации включают:

1. При диагностике ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа строго не рекомендуется выполнение диагностической биопсии и выполнения заведомо нерадикальной попытки удаления, т.к. данные манипуляции снижают эффективность первичной диагностики (50% и более биопсий имеют некорректные результаты патоморфологического исследования).
2. Согласно выявленной кривой обучаемости хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа, в случае наличия опыта хирурга-оператора менее 10 операции в качестве хирурга-оператора за предшествующий год, не рекомендуется выполнение попытки удаления ювенильной ангиофибромы в связи с высоким повышением объема интраоперационной кровопотери, необходимости выполнения гемотрансфузии и риском нерадикального хирургического вмешательства.
3. При определении тактики хирургического лечения ювенильной оссифицирующей фибромы рекомендуется придерживаться показаний к проведению предоперационной эндоваскулярной окклюзионной эмболизации пересмотренных в ходе данной диссертационной работы, учитывая а) наличие деструкции тканями новообразования большого крыла клиновидной кости, б) нерадикальной попытки удаления ангиофибромы в анамнезе, в) \geq IIIb стадии по Fisch-Andrews, г) кривую обучаемости хирурга, рассматриваемых в качестве строгих показаний к проведению эмболизации.
4. В качестве метода хирургического лечения ювенильной ангиофибромы предпочтительно использовать трансназальное эндоскопическое удаление с применением клипирования крупных сосудов, питающих ангиофиброму, проводимым по показаниям.
5. С целью повышения эффективности первичной диагностики костно-фиброзных неоплазий и проведения дифференциального диагноза показано проведение биопсии с патоморфологической верификацией в условиях референс-центра и молекулярно-генетическим исследованием GNAS1, ANKH/GJA1, MDM2,

EWSR1, USP6.

6. С целью исключения возникновения рецидива фиброзной дисплазии может быть рассмотрена консервативная терапия бифосфатами (1 мг/кг алендроновой кислоты в течение не менее 6 мес.) до окончания полового созревания и стабилизации роста при моноосальной форме фиброзной дисплазии, а также при полиосальной форме фиброзной дисплазии в случае невозможности ремоделирующей резекции очага до окончания стабилизации роста, однако предпочтительный метод введения препарата требует проведения дальнейшего исследования.

7. В случае наличия технической возможности радикального трансназального эндоскопического удаления костно-фиброзных неоплазий и рабдомиосаркомы параменингеальной локализации предпочтительно в качестве метода выбора применять эндоскопический/комбинированный доступы, как с точки зрения эффективности послеоперационной адаптации и прогноза пациента, так и с позиции фармакоэкономической приемлемости. Однако хирургический метод должен определяться индивидуально с учетом особенностей пациента, топографо-анатомических особенностей новообразования и планируемого объема пострезекционного дефекта: при обширных пострезекционных дефектах показано применение открытого хирургического доступа с выполнением симультанного реконструктивно-пластического этапа с целью повышения функционального и эстетического результата операции.

8. В случае невозможности выполнения R0-резекции рабдомиосаркомы следует рассмотреть возможность комбинированного локального контроля с риск-адаптированным определением объема лучевой терапии и R1-резекцией в условиях прецизионного выделения с помощью микрохирургического инструментария анатомически важных нейроваскулярных структур и реконструкцией пострезекционного дефекта

9. Материал и тактика реконструктивно-пластического этапа должны быть определены на предоперационном этапе с учетом возможности выполнения ранней послеоперационной реабилитации пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1– Алгоритм CWS-2009 стратификации пациентов с рабдомиосаркомой по группам риска [77]

| Группа риска | Под-группа | Гистология | Группа IRS | Локализация | Л/у стадия | Размер и возраст |
|---------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|------------------|
| Низкий | <i>A</i> | Благоприятная | I | Любая | N0 | Благоприятные |
| Стандартный | <i>B</i> | Благоприятная | I | Любая | N0 | Неблагоприятные |
| | <i>C</i> | Благоприятная | II, III | Благоприятная | N0 | Любые |
| | <i>D</i> | Благоприятная | II, III | Неблагоприятная | N0 | Благоприятные |
| Высокий | <i>E</i> | Благоприятная | II, III | Неблагоприятная | N0 | Неблагоприятные |
| | <i>F</i> | Благоприятная | II, III | Любая | N1 | Любые |
| | <i>G</i> | Неблагоприятная | I, II, III | Любая | N0 | Любые |
| Очень высокий | <i>H</i> | Неблагоприятная | II, III | Любая | N1 | Любые |

Таблица 2 – Алгоритм CWS-2009 определения объема лучевой терапии с учетом стратификации пациентов с рабдомиосаркомой по группам риска [77]

| IRS группа | Резекция и ответ | Эмбриональная РМС | Альвеолярная РМС |
|------------|---|--|---|
| I | | ЛТ не показана | 41,4 Гр, 23 Фр |
| II | | 41,4 Гр, 23 Фр | 41,4 Гр, 23 Фр |
| III | Вторичная полная резекция (R0) до или после ЛТ | 36 Гр, 20 Фр (хороший ответ) 41,4 Гр, 23 Фр (плохой ответ) Подгруппа С – нет ЛТ, если благоприятные размер и возраст | 41,4 Гр, 23 Фр |
| III | Неполная вторичная резекция (R1 или R2) | 41,4 Гр, 23 Фр | 50,4 Гр, 28 Фр |
| III | Полная клиническая ремиссия (вторичная резекция не проводилась) | 50,4 Гр, 28 Фр | 50,4 Гр, 28 Фр |
| III | Частичный ответ, без вторичной резекции или вторичной полной резекции | 50,4 Гр, 28 Фр Орбита и парциальный ответ (>2/3): 45 Гр, 25 Фр | 50,4 Гр, 28 Фр |
| III | Плохой ответ, прогрессия заболевания, отсутствие вторичной резекции | 50,4 Гр, 28 Фр | 50,4 Гр, 28 Фр (возможен буст 5,4 Гр, 3 Фр) |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкеримов Х. Т., Артюшкин С. А., Балясинская Г. Д., Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. М.: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. 1040 с
2. Анютин, Р. Г. Об ответственности врача-оториноларинголога при оказании медицинской помощи в современных социально-экономических условиях / Р. Г. Анютин, Г. А. Пашинян, В. Н. Талалаев // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 1. – С. 18-21.
3. Последствия поздней диагностики лимфом у детей / Т. Т. Валиев, Н. В. Матинян, Н. А. Батманова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 166-174.
4. Ворожцов, И.Н. Эндоскопическая хирургия новообразований околоносовых пазух и основания черепа с использованием компьютер-ассистированной навигационной системы (канс) в детской практике / И.Н. Ворожцов, Н.С. Грачев, А.Н. Наседкин // Альманах клинической медицины. –2016. – Т. 44. – № 7. – С. 809-813.
5. Грачев, Н. С. Клиническое значение микрохирургических технологий и персонифицированной реабилитации в лечении детей с новообразованиями головы и шеи: диссертация ... доктора Медицинских наук: 14.01.12 / Грачев Николай Сергеевич ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2018. – 236 с.
6. Дайхес, Н. А. Междисциплинарный подход и новые технологии в научно-клиническом развитии оториноларингологии / Н. А. Дайхес // Вестник Российской академии наук. – 2021. – Т. 91. – № 7. – С. 660-666
7. Сравнение интраоперационных находок с данными КТ и МРТ при интратемпоральных поражениях лицевого нерва / Х.Б. Диаб, Н. А. Дайхес, О. А. Пашинина [и др.] // Н Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению

заболеваний головы и шеи. – 2021. – № 2. – Т. 9. – С. 8–16.

8. Методология оценки эффективности использования коечного фонда медицинских организаций / И. А. Железнякова, Л. А. Ковалева, Т. А. Хелисупали [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Т. 10. – № 4. – С. 37-43.

9. Захарова, М. Л. Особенности психологического сопровождения пациентов при прохождении лучевой терапии / М. Л. Захарова // Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8. – № S2. – С. 488.

10. Оптимизация хирургического лечения юношеской ангиофибромы основания черепа в условиях ограниченных ресурсов / М. К. Икромов, Д. З. Зикирходжаев, Б. Н. Шамсидинов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2016. – № 85 (6). – С. 55–60.

11. Рабдомиосаркома параменингеальной локализации у детей / А. В. Корнеева, В. Г. Поляков, И. В. Глеков, Т. Л. Ушакова // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № S1. – С. 56.

12. Кугушев А. Ю. Современные подходы к диагностике и лечению фиброзной дисплазии черепно-лицевой области / А.Ю. Кугушев, А. В. Лопатин // Детская хирургия. – 2017. – № 2. – Т. 21. – С. 93–98.

13. Лопатин, А. В. История Российской детской клинической больницы. 13.01.2021 г. состоялось открытие клиники головы и шеи в Российской детской клинической больнице / А. В. Лопатин // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 8-9

14. Лопатин А. В. Таргетная терапия херувизма у ребенка 9 лет / А.В. Лопатин, А.Ю. Кугушев С. Ясонов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – № 3 – Т. 17. – С. 85-92.

15. Марилова, Т. Ю. Психопатологические реакции онкологических больных / Т. Ю. Марилова, О. В. Андрианов, Т. В., Марилов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – № 2. – Т. 14. – С. 38–30.

16. Клинический случай хирургического лечения и реабилитации пациента с

фиброзной дисплазией нижней челюсти / Н. М. Марков, Н. С. Грачев, Н. В. Бабаскина [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2021. – Т. 9. – № 1. – С. 67-78

17. Меркулов Олег Александрович. Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основания черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения): диссертация ... доктора Медицинских наук: 14.01.12 / Меркулов Олег Александрович; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2019. – 244 с.

18. Неймарк, М.И. TRALI-синдром: диагностика, профилактика, лечение / М.И. Неймарк // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 44-50

19. Поляков А. П. Микрохирургическая реконструкция лицевого скелета при лечении злокачественных новообразований головы и шеи / А.П. Поляков, И.В. Ребрикова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – № 1.– Т. 8. – С. 48-56.

20. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации у детей / В. Г. Поляков, Т. Л. Ушакова, А. М. Мудунов [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – № 4. – Т. 82. – С. 39-41

21. Ребрикова И. В. Спасительная хирургия в лечении пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком полости рта / И.В. Ребрикова, А. П. Поляков // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т.11. – № 1. С. 60-63.

22. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии / А. Г. Румянцев, С. Р. Варфоломеева, Н. С. Грачев [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 10. – Т. 111. – С. 6-13.

23. Результаты лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по протоколу CWS-2009 / Т. В. Сергеева, Д. Ю. Качанов, А. В. Нечеснюк [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 4. – С. 89-99.

24. Силласте Г. Г. Социальная адаптация семей с онкологически больными детьми / Г.Г. Силласте // Социологические исследования. – 1997. – № 1. – С. 56-64.
25. Скворцова, В. И. Контрольная деятельность ФМБА России / В. И. Скворцова // Бюджетный учет. – 2022. – Т. 207. – № 3. – С. 12-17.
26. Солопова, Г. Г. Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями / Г. Г. Солопова, А. А. Масчан, Г. А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 158-166.
27. Рабдомиосаркома у детей первого года жизни. Опыт ФГБУ "НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России / Т. В. Страдомская, Д. Ю. Качанов, Н. С. Грачев [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 76-90.
28. Теплых, Е. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и результаты лечения детей с рабдомиосаркомами по протоколу CWS-96 / Е. В. Теплых, Е. В. Жуковская, Н. В. Зуб // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – Т. 195. – № 19. – С. 50-54.
29. Значение лучевых методов обследования для ранней диагностики юношеской ангиофибромы основания черепа / А. С. Юнусов, Л. А. Ларина, Е. Б. Молчанова, Е. О. Ларина // VII Петербургский международный форум оториноларингологов России : Материалы, Санкт-Петербург, 25–27 апреля 2018 года. – Санкт-Петербург: Полифорум, 2018. – С. 118
30. Вerezгов, В. А. Юношеская ангиофиброма носоглотки и основания черепа. Эпидемиология, этиология и патогенез. (Обзор литературы за 120 лет) / В. А. Вerezгов // Российская оториноларингология. – 2009. – № 6(43). – С. 144-148.
31. Ворожцов И. Н. Результаты эндоскопической эндоназальной хирургии новообразований под контролем КТ - навигационных систем у детей: дис. ... канд. мед. наук М.:, 2017.С. 139.
32. Гаращенко, Т. И. Эндоскопическая хирургия носоглотки / Т. И. Гаращенко, О. А. Денисова // Российская ринология. – 2005. – № 2. – С. 179-180.

33. 29. Тактика лечения распространенных краниофациальных ювенильных ангиофибром / Д. А. Гольбин, В. А. Черкаев, А. В. Голанов [и др.] // Онкохирургия. – 2012. – Т. 4. – № 4. – С. 5-14.
34. Хирургическое лечение заболеваний полости носа и околоносовых пазух с использованием КТ-навигации у детей / Н. С. Грачев, И. Н. Ворожцов, С. С. Озеров [и др.] // Российская оториноларингология. – 2014. – № 3(70). – С. 40-43.
35. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации / Н. А. Дайхес, О. В. Карнеева, И. А. Ким [и др.] // Российская оториноларингология. – 2019. – Т. 18. – № 3(100). – С. 9-16.
36. Юношеская ангиофиброма основания черепа / Н. А. Дайхес, С. В. Яблонский, Х. Ш. Давудов, С. М. Куян. – Москва : Издательство "Медицина", 2005. – 215 с. – ISBN 5225041086.
37. Крюков А. И. [и др.]. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания синоназальной области у детей / А.И. Крюков, Е.В. Носуля, И.А. Ким [и др.] // Российская ринология. – 2019. – № 1 – (27). – С. 41–48.
38. Нерсеян В. М. Дифференцированный подход к диагностике и лечению юношеских ангиофибром основания черепа Москва: дис. ... докт. мед. наук, 2017.С. 257.
39. О роли эндоскопического исследования в ранней диагностике ЛОР-патологии и нарушений голоса / Е. Ю. Радциг, М. Р. Богомильский, Е. Н. Котова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 5. – С. 175-178.
40. Юнусов, А. С. Особенности ведения больных с юношеской ангиофибромой основания черепа / А. С. Юнусов, А. С. Закариев // Российская оториноларингология. – 2009. – № 1. – С. 385-389
41. Allensworth, J. J. High-grade malignant transformation of a radiation-naïve nasopharyngeal angiofibroma / J.J.Allensworth, S.H. Troob, C. Lanciault [et al.] // Head neck. – 2016. – Vol. 38. – № 1. – P. E2425-7.
42. . European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses / V.J. Lund, H. Stammberger, W.J. Fokkens [et al.] // Rhinology. Supplement. – 2014. – Vol. 24. – P. 1-34

43. Tseng, H. Z. Transnasal endoscopic approach for juvenile nasopharyngeal angiofibroma / H. Z. Tseng, W.Y. Chao // American journal of otolaryngology. – 1997. – Vol. 18. – № 2. – P. 151-154.
44. Spheno-orbital juvenile psammomatoid ossifying fibroma: a case report and literature review / S. Abdulqader, A. Alluhaybi, F. Alotaibi [et al.] // Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, – 2019. – Vol. 37. – № 10. – P. 3251-3255
45. Surgical management of anterior skull-base malignancies (endoscopic vs. craniofacial resection). / T. Albonette-Felicio, G.G. Rangel, R. Martínéz-Pérez [et al.] // Journal of neuro-oncology. – 2020. – Vol. 150. – №3. – P. 429-436.
46. Endoscopic endonasal resection of sinonasal and skull base malignancies in children: feasibility and outcomes / A. AlQahtani, M. Turri-Zanoni, I. Dallan [et al.] // Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. – 2012. – Vol. 28. – № 11. – P. 1905-1910.
47. An effective technique for endoscopic resection of advanced stage angiofibroma / A. M. Mohammadi, M. Ardehali, S. H. Samimi [et al.] // Iranian journal of otorhinolaryngology. – 2014. – Vol. 25. – № 74. – P. 25-30.
48. Ardesan, S.-H. The Effectiveness of Endoscopic Surgery of Juvenile Angiofibroma Using Surgical Glue / S.-H. Ardesan, M.M. Ardehali, N. N. Doustmohammadian // Open Access Maced J Med Sci [Internet]. – 2020. – Vol. 8. – № B. – Pp. 150-154.
49. Asakage T. Epidemiology and treatment of head and neck malignancies in the AYA generation / T. Asakage // International journal of clinical oncology. – 2022. – Vol. 27. – № 3. – P. 465-472.
50. Craniofacial fibrous dysplasia (CFD) of the maxilla in an 11-year old boy: A case report. / A.T. Assaf, A.W. Benecke, B.J Riecke [et al.] // Craniomaxillofac Surg. – 2012. – Vol. 40. – P. 788–792
51. Sinonasal morbidity following endoscopic endonasal skull base surgery / A.J. Awad, A. Mohyeldin, I.H. El-Sayed [et al.] // Clinical neurology and neurosurgery. – 2015. – Vol. 130. – P. 162-167.
52. Azab, W.A. Pediatric endoscopic endonasal skull base surgery-where do we stand

and where are we going? / W.A. Azab // Childs Nerv Syst. – 2019; – Vol. 35. – №11. – P. 2079-2080.

53. Pediatric Benign Paranasal Sinus Osteoneogenic Tumors: A Case Series and Systematic Review of Outcomes, Techniques, and a Multiportal Approach / K.W. Badran, J.D. Suh, N. Namiri [et al.] // American journal of rhinology allergy. –2018. – Vol. 32. – № 6. – P. 465-472.

54. Minimally invasive head holder to improve the performance of frameless stereotactic surgery / R.J. Bale, M. Vogele, W. Freisinger [et al.] // Laryngoscope. — 1997. — Vol. 107. — P. 373-377.

55. Impact of skull base development on endonasal endoscopic surgical corridors Journal of neurosurgery / M.A. Banu, A. Guerrero-Maldonado, H.J. McCrea [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 13. – № 2. – P. 155-169.

56. Corridor-based endonasal endoscopic surgery for pediatric skull base pathology with detailed radioanatomic measurements / M.A. Banu, A. Rathman, K.S. Patel [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – Vol.10 – Suppl 2. – P. 273-293

57. Septal flip flap for anterior skull base reconstruction after endoscopic resection of sinonasal cancers: preliminary outcomes / P. Battaglia, M. Turri-Zanoni, F. De Bernardi [et al.] // Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale. – 2016. – Vol. 36. – № 3. – P. 194-198.

58. Bharadwaj, A. Perioperative neonatal and paediatric blood transfusion / A. Bharadwaj, M. Khandelwal, S.K. Bhargava // Indian journal of anaesthesia. – 2014. – Vol. 58. – № 5. – P. 652-657.

59. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a systematic review and comparison of endoscopic, endoscopic-assisted, and open resection in 1047 cases / Z. Boghani, Q. Husain, V.V. Kanumuri [et al.] // The Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123. – № 4. – P. 859-869.

60. Bonn, M. The effects of hospitalisation on children: a review / M. Bonn // Curationis. – 1994. – Vol. 17. – № 2. – P. 20-24.

61. Boonmak, P. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS) / P. Boonmak, S. Boonmak, M. Laopaiboon // The

- Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Vol. 10. – № 10. – P. CD006623.
62. Cappabianca, P., Califano, L., Iaconetta, G. Cranial, Craniofacial and Skull Base Surgery. – 2010. – 1–350 p. ISBN:978-88-470-1166-3.
63. Endoscopic and endoscopic-assisted surgery for juvenile angiofibroma / R.L. Carrau, C.H. Snyderman, A.B. Kassam [et al.] // *Laryngoscope*. – 2001. – Vol. 111. – № 3. – P. 483–487.
64. Blood loss during endoscopic sinus surgery with propofol or sevoflurane: a randomized clinical trial / M.R. Chaaban, F.M. Baroody, O. Gottlieb [et al.] // *JAMA otolaryngology--head & neck surgery*. – 2013. – Vol. 139. – № 5. – P. 510-514.
65. Endoscopic endonasal skull base surgery in the pediatric population. *Journal of neurosurgery* / S. Chivukula, M. Koutourousiou, C.H. Snyderman [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 11. – № 3. – P. 227-241.
66. Chrcanovic B. R. Juvenile ossifying fibroma of the jaws and paranasal sinuses: a systematic review of the cases reported in the literature / B.R. Chrcanovic, R. S. Gomez R. S. // *International journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2020. – Vol. 49. – № 1. – P. 28–37.
67. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: does the external approach still make sense? / T. Cloutier, Y. Pons, J.-P. Blancal [et al.] // *Otolaryngologyhead and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2012. – Vol. 147. – № 5. – P. 958-963.
68. Costa, A. da S.Jr. Assessment of operative times of multiple surgical specialties in a public university hospital / A da S. Costa Jr // *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. – 2017. – Vol. 15. – № 2. – P. 200-205.
69. Cunningham, M.J. Malignant tumors of the head and neck in children: a twenty-year review / M.J. Cunningham, E.N. Myers, C.D. Bluestone // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 1987. – Vol. 13 – № 3. – P. 279-292.
70. How slow is too slow? Correlation of operative time to complications: an analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative / B.J. Daley, W. Cecil, P.C. Clarke [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2015. – Vol. 220. – № 4. – P. 550-558.

71. Demonte, F. Skull base reconstruction in the pediatric patient / F. Demonte, B.A. Moore, D.W. Chang // Skull base: official journal of North American Skull Base Society. – 2007. – Vol. 17 – № 1. – P. 39-51.
72. Cyst degeneration in craniofacial fibrous dysplasia: clinical presentation and management / E. Diah, D.E. Morris, L.J. Lo [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2007. – Vol. 107 – № 3. – P. 504–508.
73. Role of Surgery in Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck in Children. / N.D. Dombrowski, N. E. Wolter, C. D., Robson [et al.] // The Laryngoscope, – 2021. – Vol. 131. – № 3. – P. E984–E992.
74. El-Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities / S. El-Mofty // Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. – 2002. – Vol. 93. – № 3. – P. 296–304.
75. Endonasal endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma / P. Eloy, J.B. Watelet, A.S. Hatert [et al.] // Rhinology. – 2007. – Vol. 45. – № 1. – P. 24-30.
76. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS der GPOH in cooperation with the European paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG / CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults Version 1.5. – 2009. – P. 252.
77. Nasopharyngeal angiofibromas: selecting a surgical approach / J.J. Fagan, C.H. Snyderman, R.L. Carrau // Head & neck. – 1997. – Vol. 19. – № 5. – P. 391–399.
78. Frazier, C.H. I. An Approach to the Hypophysis through the Anterior Cranial Fossa / C.H. Frazier. // Annals of surgery. – 1913. – Vol. 57 – № 2. – P. 145-150.
79. Fyrmpas, G., Endoscopic treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibromas: our experience and review of the literature / G. Fyrmpas, I. Konstantinidis, J. Constantinidis. // European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. – 2012. – Vol. 269 – № 2. – P. 523-529.
80. Gerth, D.J. Pediatric sinonasal tumors in the United States: incidence and outcomes /

- D.J. Gerth, J. Tashiro, S.R. Thaller // *The Journal of surgical research.* – 2014. – Vol. 190. – №1. – P. 214-220.
81. Non-parameningeal head and neck rhabdomyosarcoma in children, adolescents, and young adults: Experience of the European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG) - RMS2005 study. / G. Heidi, B. Gianni, K. Anna // *European journal of cancer (Oxford, England)* . – 2021. – Vol. 151. – P. 84–93.
82. Goobie, S.M. Bleeding management for pediatric craniotomies and craniofacial surgery / S.M. Goobie, T. Haas // *Paediatric anaesthesia.* – 2014. – Vol. 24. – № 7. – P. 678-689.
83. Govindaraj, S. Endoscopic sinus surgery: evolution and technical innovations / S. Govindaraj, N.D. Adappa, D.W. Kennedy // *The Journal of laryngology and otology.* – 2010. – Vol. 124 – № 3. – P. 242-250.
84. Functional endonasal sinus surgery (FESS) in the pediatric age group / C.W. Gross, M.J. Gurucharri, R.H. Lazar [et al.] // *The Laryngoscope.* – 1989. – Vol. 99 – № 3. – P. 272-275.
85. Juvenile angiofibroma: a review of the literature and a case series report / P.J. Gullane, J. Davidson, T. O'Dwyer // *The Laryngoscope.* – 1992. – Vol. 102. – № 8. – P. 928-933
86. Skull base surgery for tumors in children: long-term clinical and functional outcome. *Journal of neurosurgery* / C. Hayhurst, D. Williams, J., Yousaf [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 11. – № 5. – P. 496-503.
87. Heffner, D.K. Problems in pediatric otorhinolaryngic pathology, III. Teratoid and neural tumors of the nose, sinonasal tract, and nasopharynx / D.K. Heffner // *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* – 1983. – Vol. 6. – № 1. – P. 1-21.
88. Long-term follow-up of juvenile nasopharyngeal angiofibromas: analysis of recurrences / P. Herman, G. Lot, R. Chapot [et al.] // *The Laryngoscope.* – 1999. – Vol. 109. – № 1. – P. 140-147.
89. Endoscopic resection of juvenile angiofibromas--long term results / T. Hofmann, M. Bernal-Sprekelsen, W. Koele [et al.] // *Rhinology.* – 2005. – Vol. 43. – №4. – P. 282-289.
90. Howard, D. J. Recurrence and its avoidance in juvenile angiofibroma / D. J. Howard, G. Lloyd, V. Lund // *The Laryngoscope.* – 2001. – Vol. 111. – № 9. – P. 1509-1511

91. Celebrating the golden anniversary of anterior skull base surgery: reflections on the past 50 years and its historical evolution / Q. Husain, S.K. Patel, R.S. Soni [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – № 1. – P. 64-72.
92. Endoscopic Transnasal Skull Base Surgery in Pediatric Patients / G. Kahilogullari, C. Meco, S. Beton [et al.] // *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*. – 2020. – Vol. 81. – № 5. – P. 515-525.
93. Kamel, R.H. Transnasal endoscopic surgery in juvenile nasopharyngeal angiofibroma / R.H. Kamel // *The Journal of laryngology and otology*. – 1996. – Vol. 110 – № 10. – P. 962-968.
94. Expanded endonasal approach: fully endoscopic, completely transnasal approach to the middle third of the clivus, petrous bone, middle cranial fossa, and infratemporal fossa. / A.B. Kassam, P. Gardner, C. Snyderman [et al.] // *Neurosurgical focus*. – 2005. – Vol. 19. – № 1. – P. E6.
95. Endoscopic sinus surgery for mucoceles: a viable alternative / D.W. Kennedy, J.S. Josephson, S.J. Zinreich [et al.] // *The Laryngoscope*. – 1989. – Vol. 99. – № 9. – P. 885-895.
96. Kennedy, J.D. Review of skull base surgery approaches: with special reference to pediatric patients / J.D. Kennedy, S.J. Haines // *Journal of neurooncology*. – 1994. – Vol. 20. – № 3. – Pp. 291-312.
97. A combined intracranial facial approach to the paranasal sinuses. / A.S. Ketcham, R.H. Wilkins, J.M Vanburen [et al.] // *American journal of surgery*. – 1963. – Vol. 106. – P. 698-703.
98. Exclusive endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a systematic review of the literature / N. Khoueir, N. Nicolas, Z. Rohayem [et al.] // *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2014. – Vol. 150. – № 3. – P. 350-358.
99. Kobayashi K. [и др.]. Risk Factors for Delayed Surgical Recovery and Massive Bleeding in Skull Base Surgery. // *Biomedicine hub*. 2020. № 2 (5). С. 87–100.
100. The limits of endoscopic endonasal approaches in young children: a review. / A. Kobets, A. Ammar, K. Dowling [et al.] // *Child's nervous system : ChNS : official journal*

of the International Society for Pediatric Neurosurgery. – 2020. – Vol. 36. – № 2. – P. 263-271.

101. Endoscopic endonasal versus open repair of anterior skull base CSF leak, meningocele, and encephalocele: a systematic review of outcomes / R.J. Komotar, R.M. Starke, D.M. Raper [et al.] // *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery.* – 2013. – Vol. 74. – № 4. – P. 239-250.

102. Lazim, N.M. Multidisciplinary approach to children with sinonasal tumors: A review / N.M. Lazim, B. Abdullah // *Pediatric investigation.* – 2019. – Vol. 3. – № 3. – P. 173-179.

103. Endonasal Endoscopic Surgery for Pediatric Sellar and Suprasellar Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis / J.A. Lee, R.L. Cooper, S.A. Nguyen [et al.] // *Otolaryngology head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* – 2020. – Vol. 163. – № 2. – P. 284-292.

104. Lehner, D.C. Toddler Developmental Delays After Extensive Hospitalization: Primary Care Practitioner Guidelines / D.C. Lehner, L.S. Sadler // *Pediatric nursing.* – 2015. – Vol. 41. – № 5. – P. 236-242.

105. Le Fort I osteotomy and skull base tumors: a pediatric experience / T.M. Lewark, G.C. Allen, K. Chowdhury [et al.] // *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* – 2000. – Vol. 126. – № 8. – P. 1004-1008. 106. Li L. [и др.]. Anatomy based corridors to the infratemporal fossa: Implications for endoscopic approaches. // *Head & neck.* 2020. № 5 (42). С. 846–853.

107. Zones of approach for craniofacial resection: minimizing facial incisions for resection of anterior cranial base and paranasal sinus tumors / J.K. Liu, D. Decker, S.D. Schaefer [et al.] // *Neurosurgery.* – 2003. – Vol. 53. – № 5. – P. 1126-1127.

108. Endoscopic endonasal approaches to anterior skull base defects in pediatric patients / D. Locatelli, F. Rampa, I. Acchiardi [et al.] // *Child's nervous system: ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* – 2006. – Vol. 22. – № 11. – P. 1411-1418

109. Loevner, L.A. Paranasal Sinuses and Nose: Normal Anatomy and Pathologic Processes BT - *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine: Diagnostic Imaging and*

Interventional Techniques. Milano, Springer Milan, 2004. P. 158–164.

110. London, N.R. The expanded endonasal approach in pediatric skull base surgery: A review / N.R. London, G.G. Rangel, P.C. Walz // *Laryngoscope investigative otolaryngology*. – 2020. – Vol. 5. – № 2. – P. 313-325.

111. LoPresti, M.A. Developmental Considerations in Pediatric Skull Base Surgery / M.A. LoPresti, J.N. Sellin, F. DeMonte // *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*. – 2018. – Vol. 79 – № 1. – P. 3-12.

112. Fibrous dysplasia involving the skull base and temporal bone / L.R. Lustig, M.J. Holliday, E.F. McCarthy [et al.] // *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. – 2001. – Vol. 127. – № 10. – P. 1239–1247.

113. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups / J.H. Merks, G. L., De Salvo, C. Bergeron [et al.] // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 1. – P. 231-236.

114. Midilli, R. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: analysis of 42 cases and important aspects of endoscopic approach. / R. Midilli, B. Karci, S. Akyildiz // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2009. – Vol. 73. – № 3. – P. 401-408.

115. Miller R. W. Childhood cancer / R. Miller L. J. Young, B. Novakovic // *Cancer*. – 1995. – № 1. – Suppl 75. – P. 395-405.

116. Ardesan, S.-H. The Effectiveness of Endoscopic Surgery of Juvenile Angiofibroma Using Surgical Glue / S.-H. Ardesan, M.M. Ardehali, N. N. Doustmohammadian // *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. – 2020. – Vol. 8. – № B. – Pp. 150-154.

117. Endoscopic management of congenital nasal meningoencephaloceles: a short series of 15 paediatric cases / S. Mohindra, S. Mohindra, S. Mahendru [et al.] // *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 36. – № 12. – P. 3059-3062.

118. Development of minimally invasive surgery for sinonasal malignancy. / A. Moya-Plana, D. Bresson, S. Temam [et al.] // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. – 2016. – Vol. 133. – № 6. – P.405-411

119. Munson, P.D. Pediatric endoscopic skull base surgery / P.D. Munson, E.J. Moore // *Current opinion in otolaryngology head and neck surgery*. – 2010. – Vol. 18. – № 6. – P. 571-576.
120. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases / P. Nicolai, A.B. Villaret, D. Farina [et al.] // *American journal of rhinology allergy*. – 2010. – Vol. 24. – №2. – P. e67-72.
121. Ethmoid adenocarcinoma--from craniofacial to endoscopic resections: a single-institution experience over 25 years / P. Nicolai, A.B. Villaret, M Bottazzoli [et al.] // *Otolaryngology head and neck surgery*. – 2011. – Vol. 145. – № 2. – P. 330-337
122. Nicolai, P. Anterior Skull Base Tumors. / P. Nicolai, P.J. Bradley (eds). *Adv Otorhinolaryngol*. – 2020. – Vol. 84. – P. 56-57..
123. Markers of vascular differentiation, proliferation and tissue remodeling in juvenile nasopharyngeal angiofibromas / S. Nonogaki, H.G.A. Campos, O. Butugan [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2010. – Vol. 1. – № 6. – P. 921-926.
124. Patterns of vascularization and surgical morbidity in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A case series, systematic review, and meta-analysis. / J.B. Overdeest, M. R. Amans, P. Zaki [et al.] // *Head neck*. – 2018. – Vol. 40. – № 2. – P. 428–443.
125. Fibrous dysplasia / S.G. Parekh, R. Donthineni-Rao, E. Ricchetti [et al.] // *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2004. – Vol. 12. – № 5. – P. 305–313.
126. Pediatric airway tumors: A report from the International Network of Pediatric Airway Teams (INPAT) / L. Pio, P. Varela, M.J. Elliott [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2020. – Vol. 130. – № 4. – . P. E243-E251.
127. Pryor, S.G. Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma / S.G. Pryor, E.J. Moore, J.L. Kasperbauer, J.L // *The Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115. – № 7. – P. 1201-1207.
128. Nasoseptal flap reconstruction of pediatric sellar defects: a radiographic feasibility study and case series / P.L. Purcell, J.R. Shinn, R.K. Otto [et al.] // *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2015. – Vol. 152. – № 4. – P. 746-751.

129. Ragab, S.M. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach / S.M Ragab, M.Z. Hassanin // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2010. – Vol. 142 – № 1. – P. 48-54.
130. Tumours of the head and neck in children. A clinico-pathological analysis of 1,007 cases / A.D. Rapidis, J. Economidis, P.D. Goumas [et al.] // *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* – 1988. – Vol. 16. – № 6. – P. 279-286.
131. Recurrence Rate after Endoscopic vs. Open Approaches for Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: A Meta-analysis / C. Reyes, H. Bentley, J.A Gelves [et al.] // *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base.* – 2019. – Vol. 80. – №6. – P. 577-585.
132. Pediatric sinonasal and skull base lesions / C.A. Riley, C.P. Soneru, J.B. Overdevest [et al.] // *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery.* – 2020. – Vol. 6. – № 2. – P. 118-124.
133. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. / M. Riminucci, B. Liu, A. Corsi [et al.] // *J Pathol.* – 1999. – Vol. 187. – № 2. – P. 249-258
134. Rokach, A. Psychological, emotional and physical experiences of hospitalized children / A. Rokach // *Clinical Case Reports and Reviews.* – 2016. – Vol. 2. – № 4. – P. 399-401
135. Congenital Anterior Skull Base Encephaloceles: Long-Term Outcomes After Transnasal Endoscopic Reconstruction / J. Ruggiero, J. Zocchi, S. Gallo, S. [et al.] // *World neurosurgery.* – 2020. – Vol. 143. – P. e324-e333.
136. Spontaneous conversion of fibrous dysplasia into osteosarcoma / S.M. Sadeghi, S. N. Hosseini // *The Journal of craniofacial surgery.* – 2011. – Vol. 22. – № 3 – P. 959-961.
137. Juvenile Angiofibroma: Current Management Strategies / A. Safadi, A. Schreiber, D. Fliss [et al.] // *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base,* – 2018. – Vol. 79. № 1. – P 21-30.
138. Treatment Strategies and Outcomes of Pediatric Esthesioneuroblastoma: A Systematic Review / C. Safi, D. Spielman, M. Otten [et al.] // *Frontiers in oncology.* –

2020. – Vol 10. – P. 1247.

139. A Study of the Developing Paediatric Skullbase Anatomy and its Application to Endoscopic Endonasal Approaches in Children / N. Sawant, S.S. Sabarish, T. George [et al.] // *Neurology India*. – 2020. – Vol. 68. – № 5. – P. 1065-1072.

140. Schramm, V.L. “How I do it” - head and neck. A targeted problem and its solution. Lateral rhinology / V.L. Schramm, E.N. Myers // *The Laryngoscope*. –1978. – Vol. 88 – № 6. – P. 1042-1045.

141. Endoscopic pedicled nasoseptal flap reconstruction for pediatric skull base defects / R.N. Shah, J.B. Surowitz, M.R. Patel [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119. – № 6. – P. 1067-1075..

142. Slootweg P. J., El-Mofty S. k. In: Barnes L, Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D, editors. *Pathology & genetics head and neck tumours* / P. J. Slootweg, S. k. El-Mofty, Lyon, France: IARC Press, 2005. 319–20 c.

143. Smith, R.R. Surgical treatment of cancer of the frontal sinus and adjacent areas / R.R. Smith, C.T. Klopp, J.M. Williams // *Cancer*. – 1954. – Vol. 7. – №5. – P. 991-994.

144. Cumulative sum analysis of the learning curve for endoscopic resection of juvenile nasopharyngeal angiofibroma / X. Song, D. Wang, X. Sun [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2018. – Vol. 32. – № 7. – P. 3181-3191.

145. Endoscopic endonasal surgery for benign fibro-osseous lesions of the pediatric skull base / A.L. Stapleton, E.C. Tyler-Kabara, P.A. Gardner [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2015. – Vol. 125. – № 9. – P. 2199-2203.

146. Stricker, P.A. Anesthesia for craniofacial surgery in infancy / P.A. Stricker, J.E. Fiadjoe // *Anesthesiology clinics*. – 2014. – Vol. 32 – № 1. – P. 215-235.

147. Tajudeen, B.A. Thirty years of endoscopic sinus surgery: What have we learned? / B.A. Tajudeen, D.W. Kennedy // *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. – 2017. – Vol. 3 – № 2. – P. 115-121.

148. Systematic review of anterior congenital cephaloceles: open vs endoscopic repair / H.M. Thompson, D.-Y Cho, K.O. Riley [et al.] // *International forum of allergy & rhinology*. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 1334-1336.

149. Surgical approaches for nasopharyngeal angiofibroma: comparative analysis and

- current trends / F. Tosun, C. Ozer, M. Gerek [et al.] // *The Journal of craniofacial surgery*. – 2006. – Vol. 17. – № 1. – P. 15-20.
150. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia: conservative treatment or radical surgery? A retrospective study on 68 patients / V. Valentini, A. Cassoni, T.M. Marianetti [et al.] // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2009. – Vol. 123. – № 2. – P. 653-660.
151. ICAR: endoscopic skull-base surgery / E.W. Wang, A.M. Zanation, P.A. Gardner [et al.] // *International forum of allergy & rhinology*. – 2019. – Vol. 9. – S 3. – P. S145–S365.
152. Wharam M. D. Jr. Rhabdomyosarcoma of Parameningeal Sites / M.D. Wharam Jr // *Seminars in radiation oncology*. – 1997. – Vol. 7. – № 3. – P. 212-216.
153. Wigand, M.E. New trends of endoscopy in oto-rhino-laryngology / M.E. Wigand // *Endoscopy*. – 1978 – Vol. 10. – № 4. – P. 239-240.
154. Wilson, M. Fibro-Osseous Lesions of the Skull Base in the Pediatric Population / M. Wilson, C. Snyderman // *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*. – 2018. – Vol. 79. – № 1. – P. 31-36.
155. Wolf, G. The endoscopic endonasal surgical technique in the treatment of chronic recurring sinusitis in children / G. Wolf, K. Greistorfer, J.A. Jebeles // *Rhinology*. – 1995. – Vol. 33 – № 2. – P. 97-103.
156. [Excision for congenital nasal dermoid and sinus cyst in children]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* / X.J. Yang, J. Zhang, L.X. Tang [et al.] // *Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. – 2020. – Vol. 55. – № 3. – P. 230–235.
157. Rhabdomyosarcoma / R.L. Yechieli, H. C. Mandeville, S. M. Hiniker [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2021. – Vol. 68. – Suppl. 2. – P. e28254.
158. Malignant tumors of the sinonasal tract in the pediatric population / J.S. Yi, G.S. Cho, M.J. Shim [et al.] // *Acta otolaryngologica*. – 2012. – Vol. 132. – Suppl. 1. – P. s21-6.
159. Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: Challenges and goals. / M.E. Yohe, C.M. Heske E. Stewart [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2019. – Vol. 66. – № 10. – e27869
160. Zeifer, B. Pediatric sinonasal imaging: normal anatomy and inflammatory disease. /

B. Zeifer // Neuroimaging clinics of North America. – 2000. – Vol. 10. № 1. – P. 137-59,
ix.