

Горожанина Анастасия Игоревна

**ЮВЕНИЛЬНАЯ ОССИФИЦИРУЮЩАЯ ФИБРОМА СИНОАЗАЛЬНОЙ
ОБЛАСТИ И ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА, АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.3. – Оториноларингология

3.1.2. – Челюстно-лицевая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

Грачев Николай Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лопатин Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Дворянчиков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Брайловская Татьяна Владиславовна - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета 68.1.006.01 при ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии» ФМБА России (123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2, 6 этаж, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии» ФМБА России по адресу 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2 и на сайте www.otolar-centre.ru

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.006.01

кандидат медицинских наук

Коробкин Артём Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Ювенильная оссифицирующая фиброма (ЮОФ) – это редкое малоизученное доброкачественное фиброзно-костное новообразование. Заболевание встречается преимущественно в детском возрасте, и, в большинстве случаев, поражает кости лицевого черепа, в особенности синоназальной и/или челюстно-лицевой области.

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

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

До настоящего времени остается большое количество нерешенных вопросов относительно диагностики и лечения ЮОФ. Наиболее актуальные вопросы – клиничко-диагностические особенности и различия между двумя гистологическими типами опухоли (псаммоматозный и трабекулярный), выбор хирургического доступа и объема вмешательства, сроки проведения реконструктивно-восстановительного лечения пострезекционных дефектов. Также следует отметить «междисциплинарность» проблемы, в решении которой принимают участие как оториноларингологи, так и челюстно-лицевые хирургии, нейрохирургии, офтальмологи.

Удаление ЮОФ является основным методом лечения на сегодняшний день. Многие авторы склоняются к необходимости радикального хирургического удаления, что связано с высоким риском развития рецидивов (30-58%). Однако, наиболее радикальные методы вмешательств, потенциально ассоциированы с возникновением дефектов костей лицевого скелета, и, как следствие,

возникновением функциональных и эстетических нарушений, что требует сложного реконструктивного лечения. В связи с этим, ключевым моментом в изучении является определение оптимального метода и объема хирургического вмешательства, позволяющего получить удовлетворительный функциональный и эстетический результат с одновременным обеспечением радикальности.

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

Задачи исследования

1. Сравнить клинические и рентгенологические особенности ювенильной оссифицирующей фибромы синоназальной области и верхней челюсти у детей в зависимости от гистологического типа.
2. Провести сравнительный анализ и определить факторы риска неблагоприятных интраоперационных событий (клинически значимая кровопотеря) и послеоперационных осложнений хирургического лечения ювенильной оссифицирующей фибромы.
3. Провести анализ эффективности хирургического лечения на основании результатов общей безрецидивной выживаемости, субъективной оценки качества жизни и состояния пациентов и определить факторы риска развития рецидива.
4. Выработать критерии дифференциальной диагностики «рецидив / репаративная регенерация кости» по результатам послеоперационной компьютерной томографии.
5. Разработать алгоритмы хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой.

Научная новизна работы

Впервые в детской отечественной оториноларингологической практике и детской челюстно-лицевой хирургии на основании сравнительного анализа описаны клинико-рентгенологические особенности псаммоматозного и

трабекулярного типов ЮОФ синоназальной области и верхней челюсти у детей, проведен анализ результатов лечения крупной серии клинических наблюдений с редким заболеванием.

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

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

Научно-практическая значимость

Практическая ценность работы заключается во внедрении алгоритма выбора метода, доступа и объема хирургического лечения, в зависимости от локализации ЮОФ, оценке предикторов рецидива и выявлении критериев КТ-диагностики «рецидив / репаративная регенерация кости»; а также разработке алгоритма наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде на основании полученных результатов лечения. В работе подробно описаны клинико-диагностические признаки малоизученного новообразования и методика выполнения оперативных вмешательств; выявлены предикторы интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК и факторы риска осложнений хирургического лечения.

Методология и методы исследования

Данное исследование является ретроспективным выборочным исследованием с количественной методологией описания данных, с неслучайным методом включения пациентов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.3. – Оториноларингология и 3.1.2. – Челюстно-лицевая хирургия: в рамках исследования изучаются клинико-диагностические особенности и результаты

лечения новообразования ЛОР-органов и верхней челюсти, разрабатываются алгоритмы тактики выбора доступа и объема хирургического вмешательства и катamnестического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

Личный вклад автора

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

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки включенных в исследование пациентов. Для сбора, обработки и кодирования первичных данных использовалась программа EXCEL. Описательный и доказательный анализ данных, проверка соблюдения условий применения статистических критериев, вывод результатов в графическом и табличном виде выполнялись преимущественно с помощью статистического пакета SPSS IBM Statistics V.26, а также с помощью статистического пакета STATA/MP8 18.0.

Внедрение результатов исследования

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

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: VIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 28 – 31 мая 2020 г.), 1-ой ассамблее «Детская хирургия головы и

шей» (г. Светлогорск, 16-17 сентября 2021г.), Rhinology world congress (Санкт-Петербург, 11-14 июля 2022), XI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Санкт-Петербург, 19-21 июня 2023г.), 2nd congress of international society for clinical physiology & pathology (ISCPP2024) (Москва, 13-15 мая 2024г.), XXIII Российском конгрессе по оториноларингологии «Преображенские чтения. Детская оториноларингология, связь времен, связь специальностей» (Москва, 14 ноября 2024г.). Диссертация апробирована на экспертном совете по хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, (протокол заседания №3 от 26.12.2024 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 - в научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура работы

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выбор метода и объема хирургического вмешательства при ювенильной оссифицирующей фиброме синоназальной области необходимо производить исходя из локализации образования, риска развития клинически значимой кровопотери и возможных осложнений.
2. Энуклеация образования с обработкой ложа удаленной опухоли является оптимальным методом первичного хирургического лечения ввиду меньшего

процента развития осложнений наряду с высокими показателями продолжительности бессобытийной выживаемости.

3. Рентгенологические признаки патологического образования в послеоперационной полости не могут являться однозначным предиктором рецидива и требуют патоморфологической верификации. Однако, объем подозрительного на рецидив образования в послеоперационной области по данным МСКТ более 2 мл (см³) и плотность образования менее 150 HU могут указывать на потенциальный рецидив заболевания и послужить основанием для проведения second-look оперативного вмешательства.
4. Разработанные алгоритмы выбора метода и объема хирургического вмешательства, нацелены на обеспечение наименьшей инвазивности наряду с радикальностью удаления опухоли.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических групп и методов исследования

Работа основана на ретроспективном анализе данных 41 пациента в возрасте от 1,3 до 17,8 (медиана – 10,7) лет с ЮОФ синоназальной области и верхней челюсти. Все пациенты проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ в период с января 2010 по декабрь 2023 года (167 месяцев). Проспективная часть (анкетирование) проводилась в период с августа 2019г. по декабрь 2023г. и включала 20 пациентов. Отмечалось, практически, равное соотношение пациентов как по полу (20 девочек / 21 мальчик), так и по гистологическому типу ЮОФ (20 - ЮПОФ / 21 - ЮТОФ). Критерии соответствия представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Перечень критериев соответствия

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1) пациенты, получившие лечение в «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» в период с января 2010 г. по декабрь 2023 г.; 2) возраст пациентов от 0 до 18 лет; 3) морфологически верифицированный диагноз «Ювенильная оссифицирующая фиброма» в отделении патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; 4) локализация опухоли в полости носа и/или околоносовых пазухах и/или верхней челюсти, в том числе с распространением на прилежащие анатомические области (глазница, основание черепа, интракраниальное распространение, полость рта); согласие пациента или законного представителя на участие в исследовании.	1) возраст пациентов старше 18 лет; 2) пациенты с ювенильной оссифицирующей фибромой, локализующейся в области нижней челюсти, костей свода черепа и височной кости, экстракраниальные ЮОФ; 3) пациенты с синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (с множественными ювенильными оссифицирующими фибромами, поражающими одновременно верхнюю и нижнюю челюсти).	1) отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проведено обследование:

1. Стандартный осмотр врачом-оториноларингологом и челюстно-лицевым хирургом. Эндоскопия полости носа - при синоназальной локализации опухоли, использовался жесткий эндоскоп фирмы «KARL STORZ», либо гибкий фиброларингоскоп фирмы ATMOS;
2. МСКТ головы на компьютерном томографе фирмы GE BrightSpeed 16. Измерение объема и плотности образования было выполнено методом посрезовой сегментации вручную;
3. Оценка субъективных параметров носового дыхания проводилась с применением опросника NOSE AAO-HNS Foundation 2002; качества жизни – опросника MOS-SF 36; выраженности болевого синдрома – визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Указанные опросники переведены на русский язык и адаптированы к использованию в рамках нашего исследования.

Характеристика оперативного вмешательства

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

Важным моментом в определении хирургической тактики являлся возраст пациента, анамнез заболевания с учетом ранее выполненных хирургических вмешательств, оценки наличия у пациента рецидива заболевания или остаточного компонента опухоли с признаками продолженного роста. Варианты методов и хирургических доступов, применявшихся при выполнении первой операции по удалению опухоли в НМИЦ ДГОИ представлены в таблице 2.

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

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

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

Исходные данные пациентов, сравнительный анализ

В исследование вошли 20 (48,8%) девочек и 21 (51,2%) мальчик (20 пациентов с псаммоматозным типом ЮОФ и 21 - с трабекулярным). Медиана возраста дебюта заболевания составила 9 лет 8 месяцев. Наибольшую группу составили пациенты в возрасте от 6 до 14 лет (n=30; 73,2%).

В анамнезе у 20 пациентов (48,8%) имелись данные о биопсии (n=14) и резекции опухоли (n=6). В 19 случаях было представлено морфологическое заключение с места жительства, из которых лишь в 4 случаях (21,1%) морфологический диагноз направившего учреждения совпадал с заключительным (ЮОФ), установленным в НМИЦ ДГОИ.

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

В качестве наиболее распространенных симптомов выступали:

1. Асимметрия лица - 27 (65,9%) пациентов (экзофтальм – 14 (34,2%) или наличие выбухания щеки с одной стороны - 13 (31,7%));
2. Затруднение носового дыхания – 19 (47,5%) пациентов, преимущественно односторонний характер;
3. Пролабирование образования в полость рта - 13 (31,7%) пациентов.

По результатам анализа жалоб пациентов в зависимости от гистологического типа (ЮТОФ и ЮПОФ), не было выявлено статистических различий.

Наиболее часто вовлеченными анатомическими структурами в нашем исследовании были: верхнечелюстная пазуха (n=31; 75,6%) полость носа (n=30; 73,2%), глазница (n=28; 68,3%), решетчатый лабиринт (n=25; 61,0%), основание черепа (n=22; 53,7%), тело (n=18; 43,9%) и альвеолярный отросток верхней челюсти (n=16; 39,0%).

При сравнении двух типов опухоли обращает на себя внимание клинически значимая разница в локализации образования. Отмечается тенденция к расположению ЮТОФ чаще в области тела верхней челюсти и ее отростков, а ЮПОФ – в синоназальной области с поражением основания черепа. Проведенный анализ относительно локализации ЮОФ выявил следующие статистически значимые различия: псаммоматозный тип превалировал в области основания черепа ($p < 0,05$), а трабекулярный - при поражении тела и альвеолярного отростка верхней челюсти ($p < 0,05$).

Характеристика лучевой семиотики

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

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

В нашем исследовании медиана объема образования у первичных пациентов составляла 21,0 см³ /мл (12,1;30,3; 3,7 – 334,0), медиана размеров образования (длина x ширина x высота) – 34 x 32 x 35 мм (минимальный размер в одном

измерении 13 мм, максимальный – 101 мм). Медиана средней плотности на нативных изображениях равнялась 94,0 HU (58,0;192,5; 32,0 – 1006,0), средней интенсивности сигнала после контрастного усиления – 124,5 HU (93,5;210,5; 52,0 – 466,0). Костный гиперденсивный ободок по периферии опухоли (n=30; 73,2%) и гиперденсивные включения в структуре опухоли (n=26; 63,4%) встречались более чем у половины пациентов (рисунок 1).

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

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

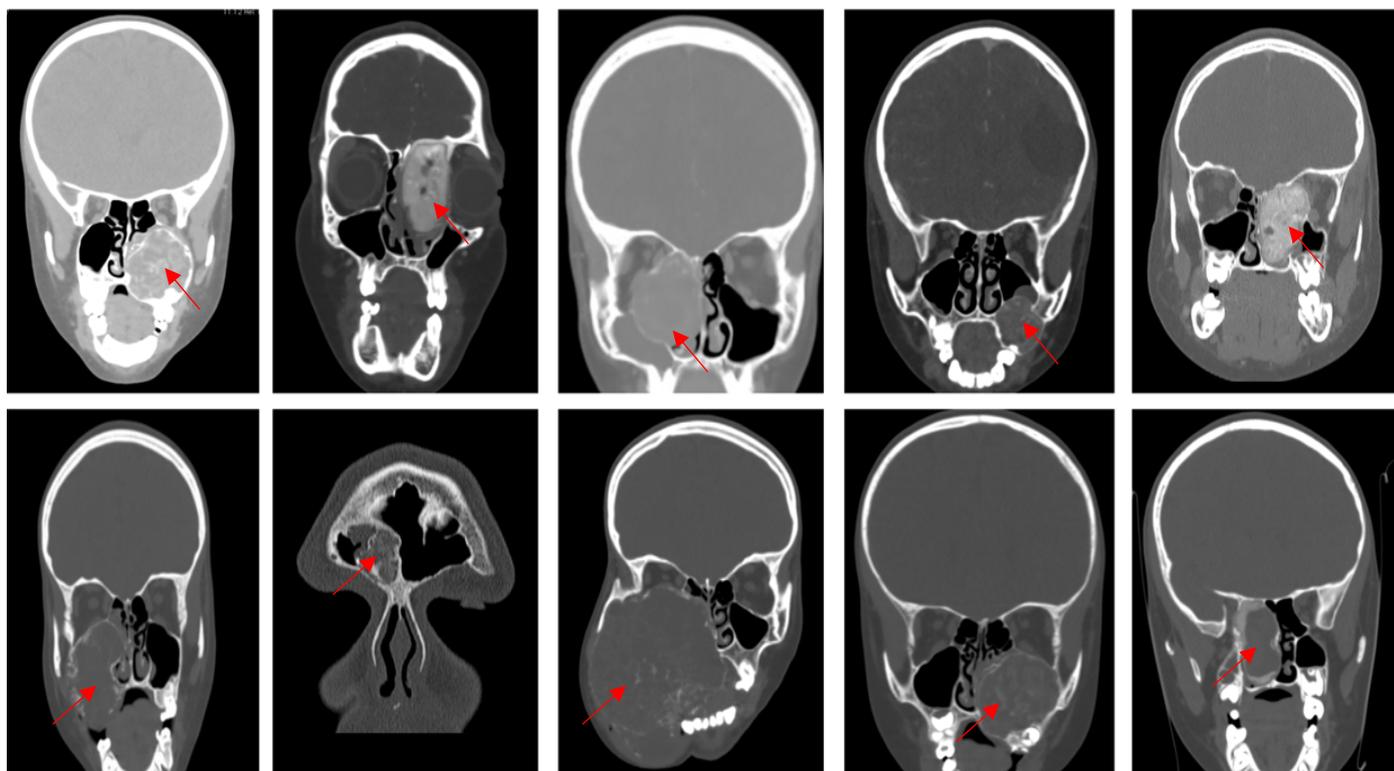


Рисунок 1. КТ- изображения пациентов с ЮОФ в корональной проекции (верхний ряд – псаммоматозный тип, нижний ряд – трабекулярный тип ЮОФ). Пациенты получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. Стрелками указано образование.

Характеристика оперативного вмешательства

Проведенный сравнительный анализ характеристик оперативного вмешательства не продемонстрировал статистически значимых различий в зависимости от гистологического типа ЮОФ. Однако, следует обратить внимание на важные интраоперационные аспекты, отражающие сложность хирургического лечения новообразования: медиана объема кровопотери составила 460 мл, а медиана кровопотери в процентах от ОЦК – 17,9%; почти половине пациентов потребовалась гемотрансфузия (n=20, 48%); тринадцать пациентов (31,7%) находились в отделении реанимации в послеоперационном периоде; применялись различные варианты хирургических доступов (эндоскопический трансназальный / наружный / комбинированный), в 17 случаях (41,5%) после удаления опухоли одномоментно выполнялась реконструкция пострезекционного дефекта.

Вышеперечисленные факторы указывают на необходимость проведения операций данной группе пациентов в условиях многопрофильного стационара с мультидисциплинарной бригадой хирургов и техническим оснащением операционной необходимым инструментарием и оборудованием, наряду с наличием средств для обеспечения адекватного гемостаза, возможностью выполнения гемотрансфузии и лечения в условиях отделения реанимации.

Анализ предикторов возникновения клинически значимой интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК

Произведен поиск прогностических факторов повышения интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК и определения конфаундинг-эффекта (выявление дополнительно вмешивающихся факторов, влияющих на факторы риска и переменную исхода). Клинически наиболее значимая прогностическая модель представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Наиболее значимая прогностическая модель повышения риска интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК

Переменные	B(SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		p
			нижний	верхний	
<i>Модель повышения риска интраоперационной кровопотери выше 15%ОЦК</i>					
Константа	-3,627 (1,611)	0,027	-	-	0,024
Пролабирование опухоли в полость рта	2,742 (1,351)	15,511	1,099	218,926	0,042
Распространение в область орбиты	2,399 (1,298)	11,009	0,864	140,282	0,065
Длительность хирургического этапа, мин	0,014 (0,009)	1,015	0,998	1,032	0,094
Объем опухоли до 20 мл включительно	-1,690 (1,004)	0,184	0,026	1,318	0,092
Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли	0,834 (0,871)	2,303	0,417	12,707	0,339
R ² = 0,335 (Cox & Snell), 0,452 (Nagelkerke), 0,078 (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели 16,755; p=0,005					

Так, например, каждая минута хирургического этапа повышает риск развития клинически значимой кровопотери на 1,5%, а переменная «объем опухоли до 20 мл» снижает вышеуказанный риск в 5,4 раза.

Сравнительный анализ частоты развития послеоперационных осложнений

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

критерии, как возраст, пол и гистологический тип ЮОФ значимо не влияли на наличие/отсутствие послеоперационных осложнений.

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

Клинически наиболее значимая прогностическая модель повышения риска послеоперационных осложнений представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Наиболее значимая прогностическая модель повышения риска развития послеоперационных осложнений

Изучаемые переменные	B(SE)	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)		p
			нижний	верхний	
<i>Прогностическая модель развития послеоперационных осложнений</i>					
Константа	- 1,025(0,680)	0,359	-	-	0,131
Объем опухолевого компонента менее 20 мл	- 2,681(1,263)	0,069	0,006	0,815	0,034
Эндоскопический доступ	- 2,050(1,301)	0,129	0,010	1,647	0,115
Энуклеация без обработки ложа опухоли или сегментарная резекция	- 2,037(0,992)	7,665	1,097	53,578	0,040
$R^2 = 0,278$ (Cox & Snell), $0,427$ (Nagelkerke), $0,017$ (Hosmer & Lemeshow); Хи-квадрат модели $13,365$; $p=0,004$. Метод ввода переменных – Backward LR					

Такие переменные, как «Объем опухолевого компонента более 20 мл» и «Сегментарная резекция или энуклеация без обработки ложа опухоли» являются важными предикторами повышения риска развития послеоперационных осложнений. При этом переменная «Эндоскопический доступ» несмотря на отсутствие статистической значимости, оказывает клинически значимое влияние на переменную исхода (снижая вероятность развития послеоперационного осложнения в 7,8 раз) и обладает конфаундинг-эффектом, оказывая влияние не только на переменную исхода, но и на иные факторы риска.

Результаты сравнительного анализа эффективности хирургического вмешательства

По результатам анализа частоты развития рецидива в зависимости от возраста пациентов на момент выполнения операции не было выявлено значимых различий ($U=102,500$; $p=0,111$). Однако, медиана возраста пациентов, у которых в дальнейшем был выявлен патоморфологически подтвержденный рецидив/продолженный рост составила 10,3 (7,3; 10,7; 6,6 – 10,8) лет, иными словами, во всех выявленных случаях рецидив возник у пациентов, которые перенесли хирургическое лечение в младшем школьном возрасте (7 – 12 лет). Сравнительный анализ двух гистологических типов ЮОФ, продемонстрировал значительно более частое развитие рецидива при ЮТОФ ($n=8$), чем при ЮПОФ ($n=2$): 40,0% против 9,5% соответственно ($p=0,032$). Также было отмечено преобладание рецидивов в группе девочек ($n=8$), по сравнению с группой мальчиков ($n=2$): 40,0% против 9,5% соответственно ($p=0,032$).

Анализ бессобытийной выживаемости пациентов, прогностические факторы развития рецидива

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

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

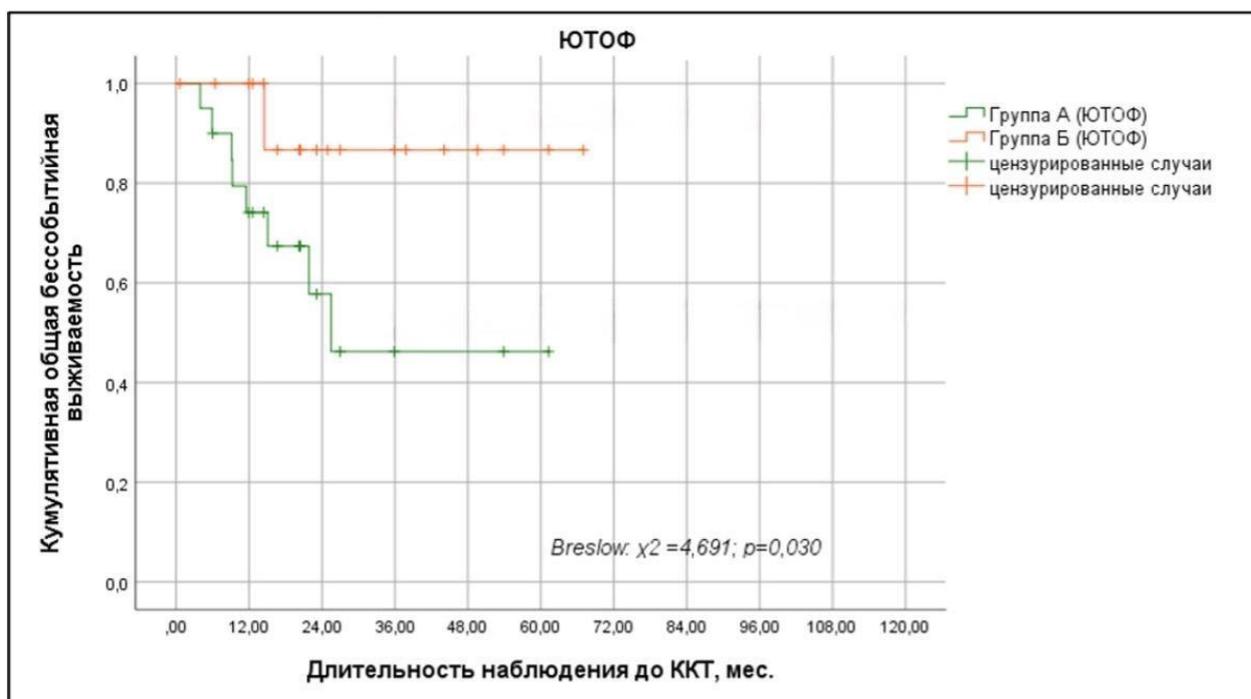


Рисунок 2. График кривых общей бессобытийной выживаемости у пациентов с ЮПОФ и ЮТОФ

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

Для выявления прогностических факторов, ухудшающих бессобытийный прогноз пациентов с ЮОФ был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса (таблица 5). Этими факторами выступали:

- 1) «Наличие ЮТОФ»;
- 2) «Энуклеация без обработки ложа опухоли»;
- 3) «Объем подозрительного компонента более 2 мл в послеоперационной области»;
- 4) «Плотность подозрительного компонента в послеоперационной области менее 150 HU»;
- 5) «Объем интраоперационной кровопотери более 30%ОЦК».

Таблица 5 – Наиболее значимая прогностическая модель оценки продолжительности бессобытийной выживаемости

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

Субъективная оценка качества жизни и состояния пациентов после оперативного вмешательства

Отмечено значительное улучшение показателей субъективной оценки пациентами выраженности симптомов назальной обструкции и интенсивности боли до и через один месяц после операции, согласно русскоязычной анкетно-опроснику NOSE ($Z = -3,379$; $p = 0,001$) и ВАШ ($Z = -2,060$; $p = \mathbf{0,039}$). Так, через 1 месяц после операции пациенты отмечали клинически (90%, n=18 против 55%, n=11) и статистически ($\chi^2_{(1)} = 4,514$; $p = 0,034$) значительно чаще комфортное носовое дыхание. Выявлено статистически значимое снижение интенсивности боли у тех пациентов, которые отмечали наличие болевого синдрома в предоперационном периоде ($p < 0,05$).

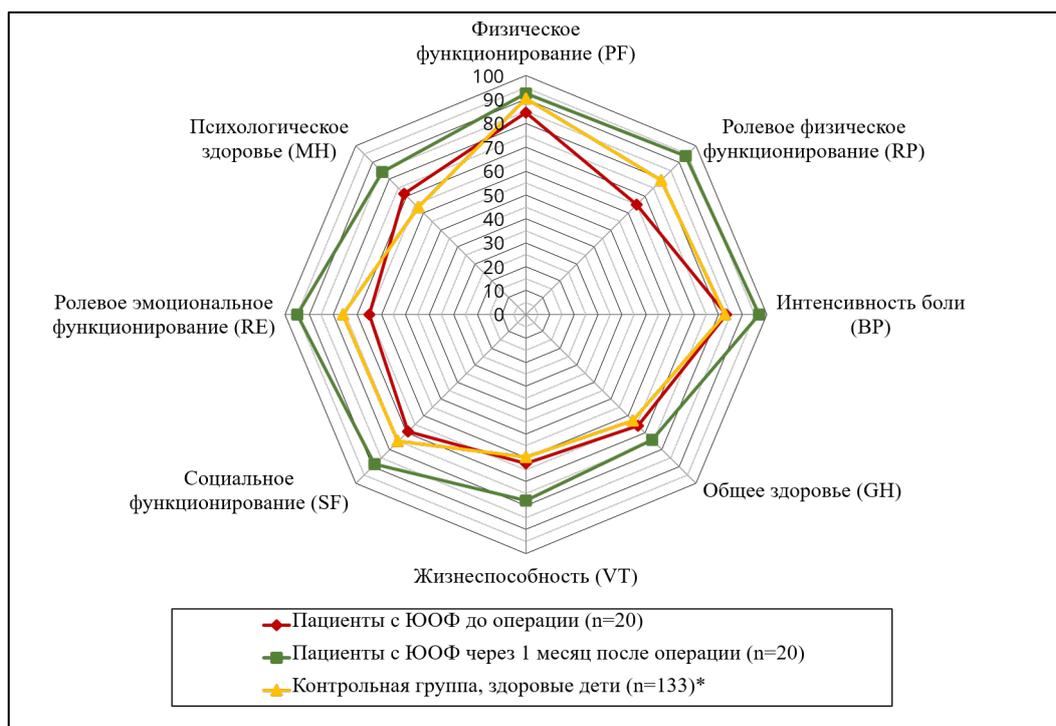


Рисунок 3. Динамика изменения показателей качества жизни пациентов с ЮОФ до и через один месяц после операции и популяционных показателей здоровых детей той же возрастной группы.

Резюмируя проведенный анализ послеоперационной адаптации на основе субъективной оценки состояния пациентами до и через один месяц после операции согласно русскоязычным анкетам-опросникам NOSE, ВАШ и SF-36, следует отметить наличие выраженной положительной динамики.

Предикторы развития рецидива по данным компьютерной томографии

При оценке частоты развития рецидивов большой интерес вызывает интерпретация данных КТ в послеоперационном периоде в свете дифференциальной диагностики подозрительного на рецидив компонента (образования). В 16 (39,0%) случаях в ходе катamnестического наблюдения был выявлен подозрительный компонент (ПК) по данным КТ в послеоперационной области. В этих случаях было затруднительно найти различия между рецидивом и признаками репаративной регенерации кости (послеоперационными

изменениями). Примеры клинических наблюдений с подозрительным на рецидив компонентом по данным КТ представлены на рисунке 4.



Рисунок 4. КТ-изображения трех пациентов в послеоперационном периоде (А/Б/В; корональная проекция). Стрелками указан патологический компонент, подозрительный на наличие рецидива. Всем пациентам выполнялось эндоскопическое удаление суспензионного образования, морфологически рецидив не был подтвержден.

Так, во всех случаях наличия подозрительного компонента выполнялось повторное хирургическое вмешательство с целью его удаления и морфологической верификации. В 10 (62,5%) случаях наличия ПК (n=16) подтвердился рецидив. При этом, у 4 (25,0%) пациентов было отмечено наличие, как репаративного процесса, так и патоморфологически подтвержденного рецидива: у двоих пациентов на первой ревизионной операции выявлен рецидив, на второй – признаки репаративного процесса и у двоих пациентов, напротив, на 1й ревизии отмечена репарация, на 2й – рецидив.

Сложность дифференциальной диагностики обуславливает высокую социально-экономическую значимость решения данной проблемы путем создания прогностической модели для предсказания наличия рецидива и определения показаний для проведения повторного хирургического вмешательства.

Проведенный анализ показывает прямую зависимость частоты выявления рецидива ЮОФ от объема подозрительного компонента в послеоперационной области. Так, репаративный процесс статистически значимо обладает меньшим

объемом, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 9,000$; $p < 0,001$): медиана объема репаративного остеогенеза, видимого по данным МСКТ, составила 0,8 (0,5; 1,5; 0,3 – 2,3) мл, в то время как медиана объема образования при рецидиве составила 3,4 (2,2; 8,1; 1,6 – 10,0) мл. Аналогичный вывод можно сделать и при анализе показателя средней плотности (НУ) подозрительного на рецидив компонента по данным МСКТ в послеоперационной области. Репаративный процесс статистически значимо обладает более высоким средним показателем плотности, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 22,000$; $p < 0,001$): медиана плотности репаративного остеогенеза по данным МСКТ составила 356,0 (221,0; 399,0; 154,0 – 548,0) НУ, в то время как медиана плотности образования при рецидиве - 91,50 (81,3; 163,8; 59,0 – 339,0) НУ. Изученные факторы были также включены в прогностические модели определения риска рецидива.

Алгоритмы хирургического лечения и послеоперационного ведения пациентов с ювенильной оссифицирующей фибромой

Учитывая вышеуказанные результаты исследования и локализацию ЮОФ, нами были разработаны алгоритмы выбора хирургического доступа и объема вмешательства, ведения пациентов в послеоперационном периоде, оценки риска интраоперационной кровопотери выше 15% ОЦК (рисунок 5-7).

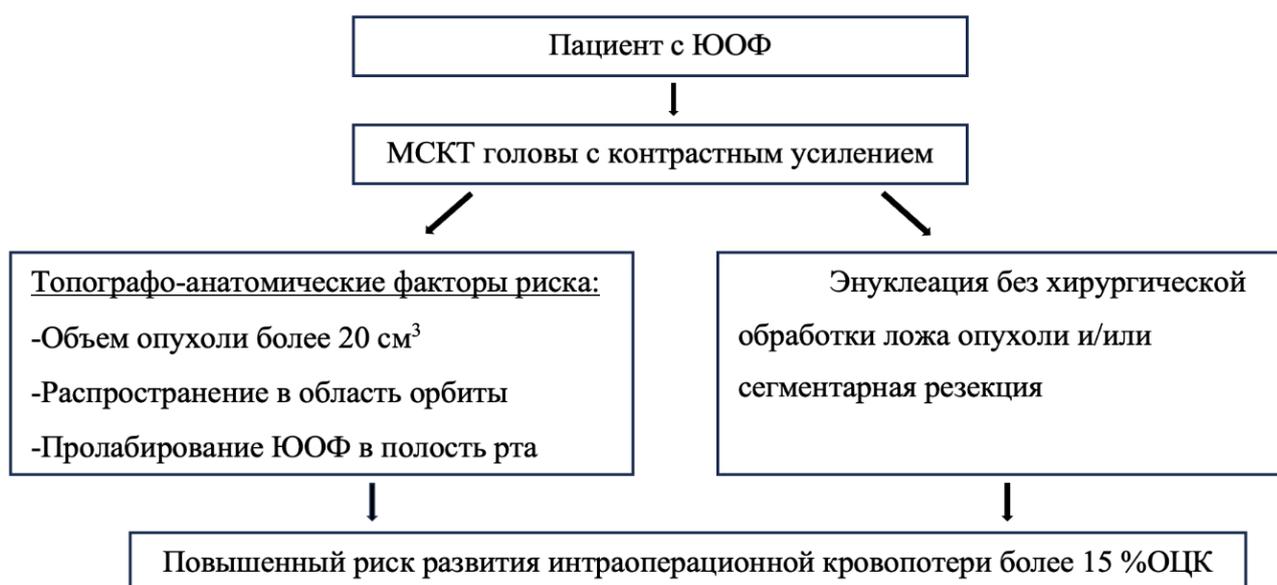


Рисунок 5. Алгоритм-схема факторов риска развития клинически значимой интраоперационной кровопотери более 15 %ОЦК

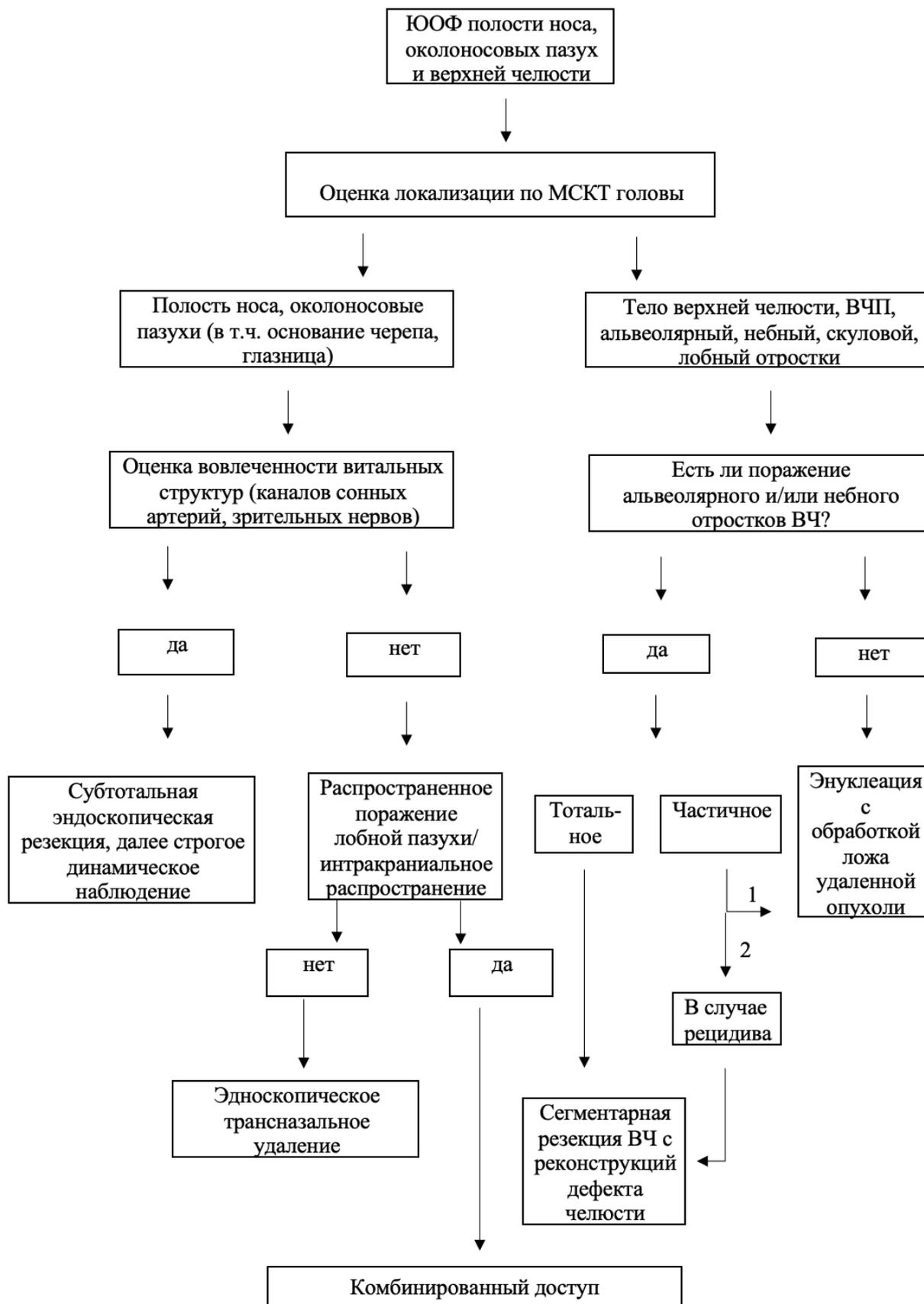


Рисунок 6. Алгоритм-схема тактики выбора хирургического доступа и объема вмешательства

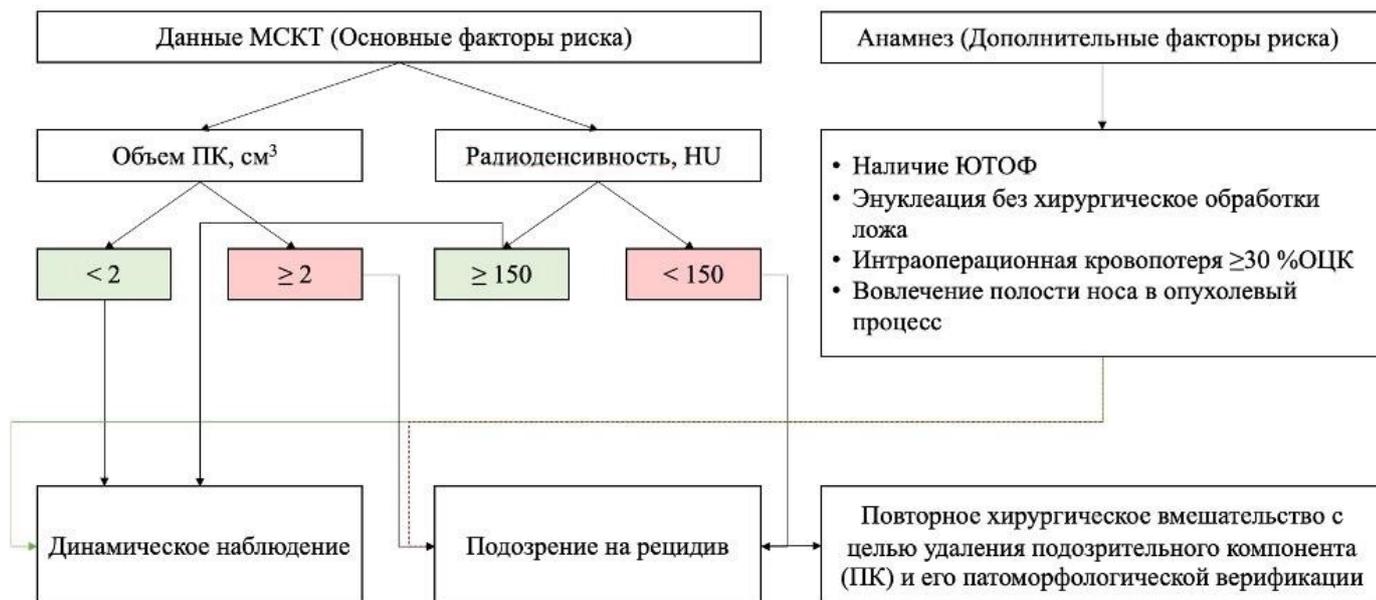


Рисунок 7. Алгоритм-схема ведения пациентов при катамнестическом наблюдении, КТ-диагностики «рецидив / репаративная регенерация костной ткани» с учетом прогностических факторов рецидива

Разработанные алгоритмы нацелены на оптимизацию хирургического лечения и катамнестического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

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

преимущественной локализацией в области альвеолярного отростка верхней челюсти.

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

3. Наименее благоприятным прогнозом относительно развития рецидива обладают пациенты, у которых отмечено наличие трабекулярного типа ЮОФ; выполнена энуклеация без обработки ложа опухоли; объем интраоперационной кровопотери составил более 30%ОЦК; объем подозрительного компонента по данным КТ в послеоперационной области более 2 мл (см^3) и его плотность менее 150 НУ. Указанные переменные составляют прогностическую модель определения риска развития рецидива ($\chi^2 =41,099$; $p<0,001$). Разработанная прогностическая модель обладает отличным качеством ($AUC=0,934$). На основании субъективной оценки пациентами функции носового дыхания, интенсивности боли и качества жизни до и через один месяц после операции, отмечалось значимое снижение степени назальной обструкции ($p=0,034$), интенсивности боли ($p=0,039$) и повышение показателей качества жизни ($p<0,018$).

4. Репаративный процесс статистически и клинически значимо обладает меньшим объемом, чем опухолевый процесс при развитии рецидива ($U = 9,000$; $p < 0,001$): медиана объема составила 0,8 (0,5; 1,5; 0,3 – 2,3) мл против 3,4 (2,2; 8,1; 1,6 – 10,0) мл соответственно. Также репаративный процесс обладает более высоким средним показателем плотности по Хаунсфилду, чем опухолевый процесс при

развитии рецидива ($U = 22,000$; $p < 0,001$): медиана плотности составила 356,0 (221,0; 399,0; 154,0 – 548,0) НУ против 91,50 (81,3; 163,8; 59,0 – 339,0) НУ. В качестве дополнительных предикторов показано применение разработанной в ходе исследования прогностической модели оценки риска развития рецидива.

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

Практические рекомендации

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

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

3. При субтотальном поражении альвеолярного отростка верхней челюсти, рекомендовано первым этапом хирургического лечения выполнить энуклеацию опухолевого узла с обработкой ложа удаленной опухоли, с сохранением непрерывности альвеолярного гребня. В дальнейшем проводить строгое

динамическое наблюдение пациента с проведением осмотров и МСКТ для исключения рецидива новообразования.

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

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

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **Горожанина А.И.**, Грачёв Н.С., Лопатин А.В., Ворожцов И.Н., Краснов А.С. Сравнение клиничко-рентгенологических особенностей двух типов ювенильной оссифицирующей фибромы средней зоны лица у детей: анализ серии наблюдений 41 пациента. // Вопросы практической педиатрии., 2024 – Т. 19, №6 - С. 59–65.
2. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., **Горожанина А.И.** Трансназальное эндоскопическое удаление ювенильной оссифицирующей фибромы синоназальной области и основания черепа у ребенка // Вестник Медицинского института непрерывного образования., 2023 – Т.3, №4 - С.22-27.
3. Грачев Н.С., **Горожанина А.И.**, Петровский Ю.В., Ворожцов И.Н., Бабаскина Н.В. Клинический случай удаления ювенильной оссифицирующей фибромы верхней челюсти у ребенка восьми лет внутриротовым доступом с использованием микрохирургической техники замещения дефекта. // Head

and neck. Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal., 2022 – Т.10, №1 – С.35-45.

4. **Горожанина А.И.**, Грачев Н.С., Рогожин Д.В., Краснов А.С., Зябкин И.В., Новичкова Г.А. Диагностика и хирургическая тактика при ювенильной оссифицирующей фиброме: обзор литературы. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal., 2021 – Т.9, №3 – С. 8-14.
5. Грачев Н.С., **Костоусова А.И.**, Ворожцов И.Н., Полев Г.А., Бабаскина Н.В., Калинина М.П., Горин С.Г. Ювенильная оссифицирующая фиброма синоназальной области. // Российская ринология.,2020 – Т.28, №2 – С. 65-72.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

МСКТ–мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПК – подозрительный компонент

ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма

ЮПОФ - ювенильная псаммоматозная оссифицирующая фиброма

ЮТОФ - ювенильная трабекулярная оссифицирующая фиброма