

На правах рукописи

МЕРКУЛОВ ОЛЕГ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ТРАНСНАЗАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ОБЪЕМНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И
ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА У ДЕТЕЙ (ДОСТУПЫ, МЕТОДИКИ И
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ)**

14.01.12 – онкология

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
доктор медицинских наук, профессор

Поляков Владимир Георгиевич
Лопатин Андрей Станиславович

Официальные оппоненты:

Мельников Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Подвизников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» ноября 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Последние десятилетия ознаменовались разработкой и внедрением новых технологий с применением эндоскопической техники, в том числе разработкой эндоназальных эндоскопических подходов (ЭЭП) к основанию черепа. На основании анализа предварительных результатов отмечено, что при сравнительно одинаковых хирургических возможностях традиционных и эндоскопических трансназальных подходов применение последних способствовало достоверному снижению количества рецидивов [Carrabba G., 2008; Dehdashti A.R., 2009; Fraser J.F.; 2009; Gardner P.A., 2008; O'Malley V.W. Jr., 2008; Gardner P.A., 2008; Tabaei A., 2009].

Злокачественные опухоли головы и шеи составляют около 20% от общего числа детей с солидными злокачественными новообразованиями. Около половины из них представлены опухолями ЛОР органов. При этом в 40% опухоли располагаются в полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП), в 25% – в носоглотке, в 20% – в ротоглотке, в 15% – в среднем ухе (Поляков и соавт. 2013). Опухоли гортани относятся к крайне редким заболеваниям (Gosepath J., Spix C. et al., 2007). Несмотря на то, что опухоли околоносовых пазух и прилегающих отделов основания черепа (ОЧ) являются сравнительно редкой патологией в педиатрической практике, это не уменьшает серьезности проблемы их диагностики и лечения, что связано с поздними клиническими проявлениями и близостью расположения к таким важным анатомическим структурам, как орган зрения и головной мозг.

Опухоли, граничащие с основанием черепа, объединяются термином параменингеальные. Эта локализация является наиболее сложно диагностируемой на ранних сроках заболевания и наиболее труднодоступной для хирургического вмешательства. В группу параменингеальной локализации мы относим опухоли носоглотки, полости носа и околоносовых пазух, крылонебной и подвисочной ямок, а также среднего уха. Развиваясь в этих анатомических структурах, новообразования вовлекают в процесс несколько прилежащих анатомических зон. Наиболее частыми злокачественными опухолями такой локализации являются рабдомиосаркома, эстезионейробластома, недифференцированный рак. Среди доброкачественных новообразований преобладают ювенильная ангиофиброма, краниофарингеома, хордома и некоторые другие редкие виды опухолей. Несмотря на доброкачественную природу и

относительную редкость, эта патология представляет большие проблемы, обусловленные поздней диагностикой, инфильтративным и деструктивным ростом опухолей с возможным распространением в полость черепа и орбиту, зачастую требующая расширенных хирургических вмешательств. Что касается злокачественных новообразований этой локализации, то в течении двух прошедших десятилетий достигнуты убедительные успехи в комплексном лечении детей с использованием полихиотерапии, лучевой терапии и хирургических вмешательств при резидуальных новообразованиях.

Последние годы ознаменовались разработкой и внедрением новых технологий с применением эндоскопической техники, а также разработкой эндоназальных эндоскопических подходов (ЭЭП) к опухолям параменингеальной локализации и основания черепа. Согласно Европейским рекомендациям по эндоскопическому удалению опухолей носа, околоносовых пазух и основания черепа, 2011 года, («European Position Paper on Endoscopic Management of Tumours of the Nose, Paranasal Sinuses and Skull Base»), эндоскопическая техника совершенно изменила возможности диагностики и лечения больных, позволяя под другим, новым углом зрения увидеть и оценить анатомию и топографические взаимоотношения полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.

Анализ научной литературы и предварительных результатов показал, что при сравнительно одинаковых хирургических возможностях применение эндоскопических подходов способствовало достоверному снижению количества рецидивов заболевания.

В противовес к подходам с применением микрохирургической техники, когда хирургическое поле значительно сужено или же к традиционным экстракраниальным вмешательствам, применение эндоскопической техники позволяет осуществлять хирургический доступ, объем которого зависит исключительно от специфики используемых эндоскопов и не ограничена какими-либо другими трудностями.

Эндоскопическая эндоназальная хирургия первоначально базировалась на коронарных сканах КТ, позволяя хирургу проследить путь от околоносовых пазух к передней черепной ямке. Возможности 3D-реконструкции кардинальным образом изменили представления о хирургической анатомии и позволили решить ряд объективных трудностей, возникающих при использовании только плоских срезов. Дальнейшее развитие компьютерных технологий привело к созданию безрамочных

навигационных систем, не требующих фиксации громоздкого инструментария вокруг головы пациента и позволяющих в течение всей операции получать точную информацию о местонахождении инструмента в режиме реального времени, что особенно актуально для детей, особенно раннего возраста.

Несмотря на растущую популярность данного направления и обнадеживающие предварительные результаты у взрослых пациентов, объем аналогичного практического опыта в педиатрической практике крайне мал. По мнению ряда авторов, эндоскопические манипуляции требуют иной координации движений рук и глаз, чем той, с которой знакомо большинство хирургов, что представляется крайне важным в педиатрической практике с учётом значительных различий возрастных параметров полости носа (ПН), околоносовых пазух (ОНП) и основания черепа (ОЧ).

Отсутствие единства во взглядах на возможность и целесообразность применения эндоскопических эндоназальных подходов к основанию черепа в детской онкологии, малое количество существующих исследований, продиктованное объективными методологическими трудностями (отсутствие соответствующих анатомических препаратов, возрастные особенности критических внутриносовых структур), затрудняют создание оптимального алгоритма эндоскопического эндоназального подхода к опухолям параменингеальной локализации и основания черепа у детей. Кроме того, применительно к педиатрическим пациентам недостаточно изучены возможности компьютерных навигационных станций и современного мультимедийного оснащения.

Цель исследования

Оптимизация качества хирургического лечения детей с новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с применением эндоскопических трансназальных подходов.

Задачи исследования

1. На основании экспериментального анатомического исследования выявить возрастные особенности строения полости носа и внутриносовых структур, в аспекте применения эндоскопических трансназальных доступов к опухолям полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.
2. Разработать эндоскопические походы к основанию черепа у детей в зависимости от локализации процесса с учетом возраста, критических анатомических

структур полости носа и околоносовых пазух на основании визуализирующих методов диагностики с 3D реконструкцией.

3. Определить критерии отбора пациентов для применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.

4. Изучить возможности применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с различной онкологической патологией околоносовых пазух, полости носа и передних отделов основания черепа.

5. Выявить практические возможности и границы применения эндоскопической трансназальной хирургии в лечении детей с опухолевой патологией параменингеальной локализации.

6. На основании оценки интраоперационных особенностей и течения послеоперационного периода оптимизировать сроки применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.

7. Разработать алгоритм эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации.

8. Оценить результаты комплексного лечения детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с включением в лечебные протоколы эндоскопической трансназальной хирургии.

Методология и методы исследования

Изучение эндоскопической анатомии и микроскелетотопики компонентов эндоназального эндоскопического подхода к основанию черепа было выполнено на базе лаборатории микрохирургической и эндоскопической анатомии Центра анатомии и клеточной биологии Университета г. Вены (Австрия). Диссекция проводилась на свежих препаратах головы с инъецированными латексом артериями. Целью анатомического исследования являлась отработка эндоскопических эндоназальных доступов к ОЧ путем формирования трансназального (2 препарата), трансфеноидального (2 препарата), трансэтмоидального коридоров (3 препарата). Для диссекции применялись операционный микроскоп Carl Zeiss Universal S3, эндоскопическое оборудование и ригидные эндоскопы Karl Storz 4 мм с углом обзора 0°, 30°, 45° и 70°, пневмобор

Aescular с насадкой для краниотомии и шаровидными фрезами, общий и микронейрохирургический инструментарий, а также инструменты Karl Storz для эндоскопической ЛОР-хирургии. Препараты фиксировались в раме с 4-точечной фиксацией. Фотографирование и видеозапись этапов микроскопической и эндоскопической диссекции осуществлялось с помощью системы AIDA (Karl Storz).

Для изучения топографии анатомических структур полости носа, околоносовых пазух и основания черепа у детей различных возрастных групп по данным компьютерно-томографической 3D-реконструкции было обследовано 86 детей 3-х возрастных групп. Выбор пациентов осуществлялся независимо от входящего диагноза. Единственным критерием исключения являлись врожденные черепно-лицевые пороки развития. Группу 1 составили 29 детей в возрасте 0-5 лет, средний возраст $3 \pm 0,56$ года; группу 2 составили 27 детей в возрасте 6-12 лет, средний возраст $9 \pm 0,23$ года; и группу 3 составили 30 детей в возрасте 12-18 лет, средний возраст $14 \pm 0,15$ лет. 3D-КТ выполняли на томографе HiSpeed Advantage* scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) с использованием следующих технических характеристик: 40 мА, 140 кВ, время сканирования 1 сек, 5 срезов, толщина среза 1 мм. Использовались сагиттальная и аксиальная проекции.

Для планирования хирургического доступа и оценки локального статуса опухоли, а также уточнении анатомических особенностей и аномалий конкретного индивидуума и сопутствующей ЛОР-патологии проводился эндоскопический осмотр полости носа по методике Г.З. Пискунова, А.С. Лопатина, 1992, с использованием жесткого эндоскопа Хопкинса 0° и 30° , 2,7 мм.

Выполнение эндоскопических эндоназальных операций основания черепа у детей осуществлялось специальным инструментальным и навигационным обеспечением. В работе использовалась эндоскопическая стойка фирмы «Karl Storz», состоящая из галогенового осветителя, эндовидеокамеры, цветного монитора, видеомагнитофона, посредством которого осуществляли видеодокументацию с дальнейшей обработкой и монтажом видеоизображения на компьютере. Для работы в области основания черепа использовался инструментарий, как для осуществления хирургических вмешательств в области ПН и ОНП, традиционно используемым отоларингологами, так и нейроинструменты, большей рабочей длины с целью возможности манипуляций в области передней и средней черепной ямок.

Вращающийся режущий наконечник микродебридера Hummer ESSx (Strucker) позволял аккуратно резецировать микрофрагменты тканей, которые сразу же удалялись за счет подключенного к нему аспиратора. Для микродебридера использовались прямые и изогнутые на 20° наконечники диаметром 3.5 и 4 мм. Для работы в области клиновидной пазухи использовался более длинный наконечник (18 мм) диаметром 4 мм. В случае необходимости резекции костных структур использовалась пистолетная дрель для эндоскопических эндоназальных операций с алмазными наконечниками фирмы "Karl Storz".

Для остановки кровотечения во время операции использовались небольшие марлевые турунды, смоченные 5% раствором лидокаина с добавлением раствора адреналина 1:10. Кроме этого применялись различные варианты инструментария "Karl Storz" для осуществления гемостаза. Среди них, оснащенные системой коагуляции пинцеты, отсасывающие трубки и щипцы. Для тампонады носовой полости в раннем послеоперационном периоде использовались стерильные эластичные тампоны, приготовленные из перчаточной резины и поролонa, прошитые шелковой нитью для удобства их удаления. Кроме этого в отдельных случаях использовали тампоны «Mergocel».

С целью обеспечения дополнительной ориентации во время выполняемых хирургических вмешательств в нашей работе применялась компьютер-ассоциированная навигационная система (КАНС) Vector Vision Compact system (Brain Lab, USA). Основной задачей системы являлось определение положения инструментов-маркера внутри пациента в текущий момент времени.

В клиническое исследование включены данные 72 больных с новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, которым проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, в 2012– 2018 гг. Средний возраст на момент начала лечения был 8,4 года (2 месяца – 17 лет). Распределение по возрастным периодам: пациенты раннего возраста до 3 лет – 17 (23,6%), 4 – 7 лет – 19 (26,3%), 8-14 лет – 32 (44,5%), старше 15 лет – 4 (5,6%).

Диагноз всем пациентам устанавливался на основании результатов гистологического и/или иммуногистохимического исследований. Исследование материала включало определение нозологической формы опухоли и степени лечебного

патоморфоза. Морфологическая верификация материала, полученного в результате биопсии или удаления опухоли в условиях НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводилась у всех 72 пациентов. В тех случаях, когда хирургические вмешательства выполнялись в других лечебных учреждениях, потребовался пересмотр гистологических препаратов до начала специального лечения. После подтверждения диагноза злокачественной опухоли, на первом этапе этим пациентам выполнялось химио- и/или лучевая терапия, а в последующем, как этап комплексного лечения, удаление опухоли с применением эндоскопического трансназального подхода.

В соответствии с задачей исследования пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошел 41 (57,6%) пациент с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли. Среди этой группы преобладали больные с различными вариантами сарком – 30 (73,2%). Другие злокачественные опухоли представлены: эстезионейробластомой – в 6 (14,6%), раком носоглотки – 4 (9,8%) и лимфомой Беркитта – 1 (2,4%). Во вторую группу вошел 31 (43,1%) пациент, у кого на основании комплексного обследования возникло подозрение на злокачественную опухоль. В эту группу вошли пациенты с опухолеподобными заболеваниями (фиброзная дисплазия, полипы, глиальная гетеротопия полости носа и т.п.) – 14 (45,2%) и доброкачественными опухолями – 17 (52,8%).

Критериями эффективности метода и анализа результатов лечения были: получение информативного материала для гистологического исследования и оценка общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Статистические расчеты проводились с помощью программы «Statistica 15», программы Microsoft® Excel® 2010.

Научная новизна

1. Впервые на основе трехмерной компьютерно-томографической реконструкции определены взаимоотношения критических внутриносовых структур (ситовидной пластинки, хоан, дна полости носа) участвующих в формировании основных эндоскопических эндоназальных коридоров у детей различных возрастных групп, что позволило усовершенствовать технику эндоскопической трансназальной хирургии при подходах к полости носа, околоносовых пазух и основанию черепа в педиатрической практике.

2. Впервые определены практические возможности эндоскопической трансназальной хирургии при подходах к основанию черепа в педиатрической практике, предложен алгоритм выбора оптимального эндоскопического доступа к основанию черепа у детей разных возрастных групп в зависимости от локализации и распространенности опухоли.

3. Изучена и выявлена роль и место эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с различной онкологической патологией полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. На основании этого разработаны методы отбора пациентов для применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с опухолями параменингеальной локализации.

4. Определены практические возможности и границы применения эндоскопической трансназальной хирургии в лечении опухолевой патологии полости носа, околоносовых пазух и основания черепа у детей.

5. Проанализированы особенности послеоперационного периода и определены результаты лечения, на основании чего предложен алгоритм ведения пациентов педиатрического профиля после удаления различных новообразований параменингеальной локализации с использованием эндоскопической трансназальной хирургии.

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработанные на основе компьютерной 3D-реконструкции методики эндоскопических эндоназальных подходов к основанию черепа у детей, позволили оптимизировать и расширить возможности их применения в педиатрической практике.

2. На основании оценки, изучаемых методик, предложен алгоритм проведения ЭТП при злокачественных опухолях ПН, ОНП и ОЧ у детей, в зависимости от локализации новообразования.

3. Применение современной эндоскопической техники и оборудования позволило предложить оригинальный набор инструментария для эндоскопической эндоназальной хирургии при формировании подходов к опухолям ПН, ОНП и ОЧ у детей, что дало возможность предотвратить интра- и послеоперационные осложнения, а также сократить сроки госпитализации.

4. Анализ особенностей послеоперационного периода и отдаленных результатов лечения дал возможность предложить алгоритм ведения пациентов

педиатрического профиля после удаления различных новообразований ПН, ОНП и ОЧ с использованием эндоскопической эндоназальной хирургии.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы хирургического лечения опухолей основания черепа с использованием эндоскопического трансназального доступа. Создана и наполнена база данных, разработан дизайн исследования, алгоритм проведения эндоскопических трансназальных операций в диагностике и лечении детей с опухолями основания черепа, полости носа и околоносовых пазух. Автор принимал участие в лечении всех анализируемых пациентов. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов, оформление диссертации произведены автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и областям исследований п.4. «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии»; п.7. «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии» и паспорту специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа («медицинские науки») и области исследований п.3. «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику».

Положения, выносимые на защиту

1. Формирование эндоназальных подходов у детей должны основываться на анатомо-топографических характеристиках ключевых зон полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.
2. Проведение ЭТХ при злокачественных опухолях ПН, ОНП и ОЧ у детей на диагностическом этапе является необходимым и достаточным методом, обеспечивающим получение материала для морфологического исследования и способствующий постановке клинического диагноза.
3. Применение эндоскопической трансназальной хирургии при подходах к опухолям параменингеальной локализации в педиатрической практике является

эффективной, безопасной, малотравматичной и обеспечивает хорошие отдаленные результаты.

4. Предоперационное планирование доступа с применением интраоперационных навигационных систем оптимизирует проведение эндоскопических трансназальных хирургических вмешательств у детей с новообразованиями параменингеальной локализации.

5. Эндоскопическая трансназальная хирургия является одним из этапов диагностики и комплексного лечения детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.

6. Проведение ЭТХ при злокачественных опухолях ПН, ОНП и ОЧ у детей на этапах комплексного лечения выполнимо и не противоречит основным онкологическим принципам лечения пациентов в соответствии с требованиями лечебных протоколов и индивидуальных программ.

7. Эндоскопическая трансназальная хирургия, при возможности проведения, является необходимым и достаточным методом в лечении пациентов с доброкачественными опухолями.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты и рекомендации внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях в России и за рубежом. Апробация диссертации состоялась 22 января 2019 года на совместной научной конференции отделения научно-консультативного, отделения хирургического №1 (опухолей головы и шеи), отделения хирургического №2 (опухолей торако-абдоминальной локализации), отделения хирургического №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата), отделения химиотерапии гемобластозов, отделения реанимации и интенсивной терапии (трансплантации костного мозга), отделения анестезиологии-реанимации, отделения рентгенодиагностического, отделения радиологического НИИ детской онкологии и гематологии, отделения хирургического №11 (опухолей головы и шеи), отделения нейрохирургического (онкологического) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры детской онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и детского онкологического отделения радиотерапии и комплексных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных трудов, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 247 источников. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 48 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Хирургия полости носа, околоносовых пазух и основания черепа является специальностью, в которой синтезированы знания и хирургические навыки, как нейрохирургов, так и оториноларингологов. Имеющиеся в литературе данные, свидетельствуют о возможности радикального удаления опухоли, проникающей в полость черепа, либо с применением комбинированной нейро- и ринохирургической операции, подходом через подвисочную ямку, полость рта и верхнечелюстную пазуху. К настоящему времени все преимущества расширенных эндоскопических подходов к опухолям основания черепа в онкопедиатрии до конца не исследованы.

На основании изучения эндоскопической анатомии и микроскелетотопики компонентов эндоназального эндоскопического подхода к основанию черепа были сформулированы варианты эндоскопических эндоназальных методик в зависимости от коридора и доступов. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Выбор коридора, подхода и цели эндоскопических эндоназальных методик

Коридор	Доступ	Цель
Трансназальный	Транскрибриформный	Передняя черепная ямка / обонятельный гребень
	Трансклиивальный	Нижние 2/3 кливуса
	Трансодонтоидный	Одонтоид / краниовертебральное сочленение
Транс-сфеноидальный	Транселлярный	Турецкое седло
	Трансбугорковый/ трансплощадковый	Супраселлярная цистерна
	Трансклиивальный	Верхняя 1/3 кливуса
	Транскавернозный	Медиальный кавернозный синус
Транс-этмоидальный	Подход через решетчатую ямку	Передняя черепная ямка
	Трансорбитальный*	Верхушка орбиты
	Транссфеноидальный	Кавернозный синус

* - трансэтмоидальный трансорбитальный подход, включая вскрытие передней и латеральной стенок клиновидной пазухи.

Изучена топография анатомических структур полости носа, околоносовых пазух и основания черепа у детей различных возрастных групп по данным компьютерно-томографической 3D-реконструкции. При сравнении средних величин внутриносовых параметров полости носа у детей различных возрастных групп установлено отсутствие статистически достоверных отличий среди указанных параметров в сагиттальной плоскости ($p > 0,05$), в то время как аксиальные параметры достоверно различались в зависимости от возрастной группы. Расстояние от дна полости носа, до переднего края ситовидной пластинки, от нижней границы хоаны до ситовидной пластинки, от дна полости носа до ситовидной пластинки и высота хоан существенно не различались у детей 0-12 лет ($p > 0,05$). Установлено, что длина ситовидной пластины достоверно увеличивалась у пациентов 5,1-12 лет и 12,1 – 18 лет ($p = 0,03$). Ширина ситовидной пластинки достоверно различалась у детей в зависимости от возраста 0-5 и 5,1-12 лет ($p = 0,04$); 5,1 – 12 и 12,1-18 лет ($p = 0,03$). Размеры ширины решётчатого лабиринта у

детей разнились в разных возрастных группах 0-5 лет и 5,1-12 лет ($p=0,03$), 0-5 и 12,1-18 лет ($p=0,02$). Анатомические параметры полости носа, околоносовых пазух и основания черепа у детей младшей (0-5 лет) и средней (6-12 лет) возрастных групп, имеют статистически достоверные отличия по сравнению со старшей возрастной группы, что не позволяет использовать основные эндоназальные коридоры (трансназальный, трансфеноидальный и трансэтмоидальный) для подхода к требуемой области передней черепной ямке. Для достижения максимальной шириты операционного поля представляется целесообразным использование комбинированных подходов (трансэтмоидальный в сочетании с трансназальным) посредством осуществления билатерального доступа.

На основании изложенного материала в 2012 г. был получен патент на изобретение № 2470606 «Способ выбора эндоназальных эндоскопических подходов к основанию черепа у лиц до 18 лет». Таким образом, применение данной запатентованной методики позволяет осуществить адекватный подход к патологическим процессам основания черепа, обеспечить максимальную широту операционного поля и билатерального манипулирования для выполнения запланированного объема хирургического лечения опухолевой патологии детского возраста.

Критерии выбора инструментария для осуществления эндоскопических эндоскопических эндоназальных подходов к структурам полости носа, околоносовых пазух и основания черепа у детей:

- использование инструментария с наименьшим возможным диаметром для минимизации травматичности выполняемых вмешательств;
- активное применение 30° и 45° эндоскопов, обеспечивающих визуализацию «за углом», благодаря чему становятся доступны для обозрения отделы ОЧ латеральнее и выше ТС, в том числе область над сонной артерией, и соответственно достигается полноценное удаление патологических образований;
- использование ирригационных тубусов для эндоскопов для улучшения визуализации хирургического поля, учитывая минимальный диаметр применяемой оптики;
- использование угловых инструментов для более полного воздействия на патологию в узких пространствах;

- ограничение использования кюреток в пользу техники применения двух отсосов, что позволяло минимизировать травматичность вмешательства;
- использование новых инструментов для осуществления гемостаза различного дизайна (пинцетов, отсасывающих трубок, щипцов).

Эндоскопический трансназальный подход к опухолям полости носа, околоносовых пазух и основания черепа осуществлялся в соответствии с возрастными особенностями анатомического строения полости носа и внутриносовых структур. Выбор хирургического доступа определялся относительными размерами анатомических структур пациента, и удаляемого образования, а также его локализацией. Распределение пациентов по возрасту в аспекте применения эндоскопического трансназального подхода к удалению опухолей ПН, ОНП и ОЧ представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту в аспекте применения эндоскопического трансназального подхода к удалению опухолей ПН, ОНП и ОЧ

ВОЗРАСТ	Всего	%
0-5 лет	22	30,6
5,1-12 лет	33	45,8
12,1-17 лет	17	23,6
ВСЕГО	72	100

На основании результатов визуализирующих методов исследования и лабораторной диагностики устанавливался клинический диагноз. В первую группу были включены больные с различными вариантами сарком - 30 (73,2%), эстезионейробластомой – 6 (14,6%), раком носоглотки 4, лимфомой Беркитта – 1.

Во вторую группу вошли пациенты, находившиеся под наблюдением в поликлинике НИИ детской онкологии и гематологии с подозрением на злокачественную опухоль (доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы). Распределение пациентов по нозологическим вариантам патологических процессов представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по нозологическим вариантам

Нозология	Количество пациентов, n	Количество пациентов, %
Злокачественные опухоли		
Рабдомиосаркома эмбриональный вариант	23	31,9
Рабдомиосаркома альвеолярный вариант	4	5,5
Эстеziонейробластома	6	8,3
Рак носоглотки	4	5,5
Остеосаркома	1	1,4
Гемангиоперицитомы	1	1,4
Эктомезенхимомы	1	2,4
Лимфома Беркита	1	1,4
Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания		
Ангиофиброма	4	5,5
Инвертированная папиллома	3	4,2
Фиброзная дисплазия	5	6,9
Гемангиома	1	1,4
Менингиома	1	1,4
Антрохоанальный полип	6	8,3
Пиоцеле	5	6,9
Энхондрома	2	2,8
Глиома полости носа	3	4,2
Аденоидные вегетации	1	1,4
Всего	72	100

Характеристика первой группы пациентов со злокачественными опухолями

В первую группу вошел 41 (57,6%) пациент с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли. Среди этой группы преобладали пациенты с различными вариантами сарком – 30 (73,2%). В этой группе (n=30) рабдомиосаркома (РМС) была диагностирована у 27 (63,3%) пациентов, при этом эмбриональный вариант

установлен в 23 (76,7,2%) случаях, альвеолярный - в 4 (13,3%). Из всех сарком (n=30) по одному (3,3%) случаю были подтверждены остеосаркома, гемангиоперицитомы и эктомезенхимомы. Другие злокачественные опухоли представлены: эстезионейробластомой – в 6 (14,6%), раком носоглотки – 4 (9,8%) и лимфомой Беркитта – 1 (2,4%).

Средний возраст пациентов был равен 8,4 года. Злокачественные опухоли чаще выявлялись в двух возрастных группах: у детей 8-14 лет – 19 (46,3%) и 4-7 лет – 15 (36,6%). У детей раннего возраста (до 3 лет) обнаружено в – 5 (12,2%), а среди подростков 15-18 лет – в 2 (4,9%) случаях. В группе преобладали мальчики 26 (63,4%), соотношение по полу 1,7:1.

Для стадирования пациентов применялась TNM-классификация (7 пересмотр, 2003г.). Всем пациентам с морфологически подтвержденным диагнозом рабдомиосаркома (n=27) проведено предлечебное стадирование с установлением клинической группы. У всех пациентов выявлена опухоль более 5 см (T2), при чем, в пределах одной мышцы (T2a) только в 3 (11,1%), а в остальных 24 (88,9%) случаях - с инвазией в соседние мышцы или органы (T2b). Метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1) были выявлены у 4 (14,8%), отдаленные (M1) – 3 (11,1%). Клиническая группа III установлена у 24 (88,9%), а IV – у 3 (11,1%) пациентов.

У пациентов с эктомезенхимомой установлена T2bN0M0, II стадия, с гемангиоперицитомой – T2N0M0, II стадия. Для определения стадии опухолевого процесса у больного с остеосаркомой использовалась классификация TNM для сарком костей и, в этом случае, подтверждена локализованная стадия – T1bN0M0.

В группе пациентов с эстезионейробластомой (n=6) средний возраст пациентов составил 8,3 лет, распределение по полу было 1:1. Средний возраст девочек - 11,5 лет был выше, чем у мальчиков – 6,4 года.

Стадирование опухоли проведено по двум классификационным системам – TNM и Kadich-Morita. По TNM-классификация опухолей полости носа и решетчатого лабиринта преобладали пациенты с распространенными стадиями (T3-T4) – 4, поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы выявлялись по 1 случаю. По классификации Kadich-Morita установлено, что А-стадия была у 2, С-стадия – у 3 и D-стадия – у 1 пациента.

В исследование включены 4 (9,8%) пациента с раком носоглотки, которым проводилась биопсия опухоли на этапах диагностики и для оценки достижения ремиссии. Преобладали опухоли, выходящие за пределы носоглотки (T3-T4b) – 3 случая, у всех выявлялись одно- или двустороннее поражение лимфатических узлов шеи (N2-N3a) и была установлена IV стадия, по 2 случая – IVa и IVb.

У одного из включенных в наше исследование пациентов верифицирована лимфома Беркитта, R2 стадия.

Характеристика второй группы пациентов, у которых не подтвердился диагноз злокачественной опухоли

Во вторую группу вошел 31 (43,1%) пациент, у которых на основании комплексного обследования возникло подозрение на злокачественную опухоль. Средний возраст пациентов был 7,6 года. В группе преобладали девочки – 18 (58,0%), соотношение по полу 1,4:1. В эту группу вошли пациенты с опухолеподобными заболеваниями (фиброзная дисплазия, полипы, глиома полости носа и т.п.) – 14 (45,2%) и доброкачественными опухолями – 17 (52,8%). Среди опухолеподобных заболеваний наблюдались пациенты с антрохоанальным полипом – 6 (19,3%), фиброзной дисплазией ПН, ОНП и ОЧ – 5 (16,1%), пиоцеле – 5 (16,1%) и глиальной гетеротопией полости носа – 3 (9,7%), гипертрофией аденоидов – 1 (3,2%).

У 23 (41,85%) пациентов в исследованной группе терапия по поводу имеющейся патологии ранее не проводилось. В 3 случаях (9,6%) проводилось удаление образования в других лечебных учреждениях. В этих случаях выполнялось хирургическое лечение ангиофибромы носоглотки, антрохоанального полипа и аденотомия. В связи с развитием рецидивов в течение 6 месяцев пациенты были направлены в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для консультации онколога.

Этап обследования для установления клинического диагноза

На этапе обследования всем пациентам при подозрении на опухолевый процесс полости носа, околоносовых пазух и основания черепа проводились лабораторные и визуализирующие методы исследования. Стандартное обследование включало проведение эндоскопического эндоназального осмотра, МРТ черепа с контрастным усилением и/или КТ с контрастированием. А также дополнительно выполнялось УЗИ мягких тканей шеи и органов брюшной полости. При подозрении на злокачественную опухоль проводилась радиоизотопная диагностика мягких тканей и костной системы, а

также цитологическое исследование костного мозга. Лабораторная диагностика включала рутинные исследования крови, мочи, биохимических показателей крови, цитологическое исследование опухолевого материала и костного мозга.

Клиническая оценка жалоб и анамнеза заболевания

Анализ анамнестических данных пациентов со злокачественными опухолями выявил, что в двух случаях у пациентов развились вторые опухоли после излечения первой злокачественной опухоли. В первом случае эстезионейробластома развилась у мальчика 6,5 лет через 4 года после завершения лечения по поводу двусторонней ретинобластомы. Во втором случае - у мальчика 10,5 лет по результатам генетического исследования подтвержден синдром Ли-Фраумени. Вторая опухоль, остеосаркома нижней стенки орбиты, развилась через 3,5 года после завершения лечения по поводу внескелетной саркомы Юинга 5 грудного позвонка. Анамнестические данные, влияющие на результат лечения у пациентов со злокачественными опухолями, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Анамнестические данные, влияющие на результат лечения у пациентов со злокачественными опухолями

Анамнестические данные	N (%)
Ранее проведенное хирургическое лечение (исключая биопсию)	9 (12,5%)
Ранее проведенная химиотерапия	21 (29,2%)
Ранее проведенная ЛТ	13 (18,1%)
Системные заболевания, генетические синдромы	2 (2,7%)
Сопутствующие хронические аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергические риниты)	7 (9,7%)
Предшествующее лечение стероидными гормональными препаратами, антибиотиками	42 (58,3%)
Регулярность посещения контрольных обследований	41 (56,9%)

Характеристика лечения, предшествующего эндоскопическому эндоназальному удалению опухоли у пациентов с подозрением на злокачественный процесс представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика лечения, предшествующая эндоскопическому трансназальному удалению доброкачественной опухоли

Нозология	Антибактериальная терапия	Гормональная терапия (интраназальная)	Хирургическое лечение
Ангиофиброма	3	-	1
Инвертированная папиллома	3	-	-
Фиброзная дисплазия	1	-	1
Гемангиома	-	-	-
Менингеома	-	-	-
Антрохоанальный полип	6	2	-
Пиоцеле	5	-	-
Энхондрома	1	-	-
Глиальная гетеротопия полости носа	3	1	-
Аденоидные вегетации	1	1	1

Оценка ЛОР-статуса пациентов на предоперационном этапе

Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки на этапе планирования хирургического лечения и в послеоперационном периоде. При осмотре выявлялось распространение опухоли за пределы носовых ходов кнаружи у 8 (11,1%), в орбиты – у 9 (12,5%) и в носоглотку у 21 (29,2%) пациентов. Дислокация анатомических структур в виде смещения перегородки носа наблюдалась в 49 (68,1%), средней носовой раковины – в 7 (9,7%), нижней носовой раковины – в 8 (11,1%) случаях. Нарушение анатомии структур остеомеатального комплекса отмечено в 100% случаев. Эндоскопический осмотр носоглотки был затруднен у 29 (40,2%) пациентов из-за наличия опухоли в полости носа, деформации носовой перегородки и/или носовых раковин. Блокада патологическими тканями устья слуховой трубы с одной стороны наблюдалось в 18 (25,0%), с двух сторон – в 12 (16,6%) случаях.

При проведении эндоскопического осмотра уточнялись источники риноррагий. Носоглоточный компонент опухоли как источник кровотечения отмечен в 10 (13,9%), деформированная нижняя носовая раковина в 7 (9,7%) и сплетение Киссельбаха - в 6 (8,3%) случаях. Патологические изменения внутриносовых структур, выявленные при эндоскопическом осмотре представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Патологические изменения внутриносовых структур, выявленные при эндоскопическом осмотре

Характер патологических изменений	Частота выявления (%)
Гиперемия и отек слизистой оболочки	68 (94,4%)
Патологическое отделяемое в средней носовом ходе	59 (81,9%)
Искривление носовой перегородки	49 (68,1%)
Гипертрофия носоглоточной миндалины	46 (63,8%)
Аномалии средней носовой раковины (в том числе дислокации)	19 (26,4%)
Аномалии крючковидного отростка	21 (29,1%)
Деформация клеток решетчатого лабиринта	17 (23,6%)
Добавочное соустье верхнечелюстной пазухи	10 (13,9%)
Аномалии решетчатого пузыря	9 (12,5%)

Использование результатов КТ- и МРТ-исследования в диагностике патологии ПН, ОНП и ОЧ

Степень распространенности опухолевого процесса оценивалась по данным КТ и МРТ. Целями проведения КТ с контрастным усилением на предоперационном этапе обследования была диагностика распространенности опухолевого процесса, уточнение индивидуальных анатомических особенностей пациента и оценка васкуляризации опухоли. На коронарных срезах уточнялось наличие деструкции ситовидной пластинки, соотношение места прикрепления средней носовой раковины относительно ситовидной пластинки, расстояние между крючковидным отростком и медиальной стенкой орбиты. В аксиальной проекции оценивалось состояние задних стенок верхнечелюстных, лобных и клиновидных пазух, каналов зрительных нервов и сонных артерий.

МРТ-исследование с внутривенным контрастированием позволяло уточнить границы опухоли в различных плоскостях, а также провести дифференциальную оценку опухолевых тканей и вторичных воспалительных изменений. При подозрении на интракраниальное распространение опухоли по данным МРТ уточнялось состояние твердой мозговой оболочки. При проведении дифференциальной диагностики мы руководствовались данными о характеристике различных патологических субстратов при режимах исследования T1 и T2. Таблица 7 суммирует данные, отображающие различные субстраты при исследовании в режимах T1 и T2.

Таблица 7 – Данные, отображающие различные субстраты при исследовании в режимах T1 и T2

Предмет исследования	Режим исследования	
	T1	T2
Воспаленная слизистая оболочка	+	+++
Транссудат	+	+++
Экссудат	+++	+++
Фиброзные полипы	++	+++
Мукоцеле с повышенным содержанием транссудата	+	+++
Мукоцеле с повышенным содержанием белка	+++	+++
Ангиофиброма	+	++
Злокачественные опухоли	+ или ++	+ или ++

+ - низкоинтенсивный сигнал, ++ - сигнал средней интенсивности, +++ - высокоинтенсивный сигнал

Злокачественные опухоли не имели четких характеристик, поэтому дифференциальная диагностика складывалась из сочетания различных признаков. Обращалось внимание на инфильтрацию опухоли окружающих тканей, деструкцию костей, наличие в центре зоны некроза. При проведении дифференциальной диагностики уточнялась локализация и характер контрастного усиления. Как правило, визуализировалось объемное образование, усиливающееся после введения гадолиния. Причем, учитывалась промежуточная интенсивность сигнала в T1- и T2-взвешенных изображениях. Нередко, в центре опухоли отмечалось отсутствие усиления сигнала из-за некроза.

Распространенность опухолевого процесса по данным КТ и МРТ

У 69 (95,8%) пациентов в патологический процесс вовлекались одновременно несколько анатомических структур. Преимущественно первичные опухоли локализовались в верхнечелюстной пазухе у 20 (27,8%), клетках решетчатого лабиринта у 16 (22,2%), полости носа и носоглотке по 13 (18,1%) пациентов. Широкий охват смежных анатомических зон наблюдался при первичном поражении клеток решетчатого лабиринта, верхнечелюстной пазухи и крылонебной ямки. Независимо от локализации первичной опухоли, чаще наблюдалось распространение опухолевого процесса в полость носа – у 35 (48,6%), на верхнечелюстную – у 28 (38,9%), клиновидную пазуху – у 20 (27,8%), носоглотку – у 14 (19,4%) и орбиту – у 10 (13,9%) пациентов. При этом необходимо отметить, что лобные пазухи поражались реже – у 9 (12,5%) больных. Интракраниальное распространение наблюдалось у 9 (12,5%) пациентов, из них – у 5 (6,9%) первичная локализация опухоли была в крылонебной ямке, у 3 (4,2%) в клетках решетчатого лабиринта.

По отношению опухоли к срединной линии тела преобладали пациенты с односторонним распространением опухоли – 49 (90,2%). Обращает внимание широкий захват опухолевым процессом более двух анатомических областей в 59 (80,5%) случаях, при этом вовлечение полости носа и/или околоносовых пазух мы наблюдали у 100% пациентов. Инвазия, сдавление тесное прилегание опухоли к жизненно-важным анатомическим структурам, включая головной мозг, сосудисто-нервный пучок и зрительный орган отмечены в 32 (44,4%) случаях. В том числе, у 9 (16,4%) пациентов отмечено интракраниальное распространение и/или инвазия в твердую мозговую оболочку, при этом в 7 (9,7%) случаях у детей до 5 лет. Тесная связь опухоли с крупными сосудистыми образованиями и черепно-мозговыми нервами наблюдалась у 8 (11,1%) пациентов.

Воспалительные изменения в околоносовых пазухах наблюдалась у 64 (88,9%) пациентов. Под признаками сопутствующей воспалительной патологии в околоносовых пазухах мы подразумевали утолщение слизистой оболочки ОНП, наличие патологического отделяемого, кисты (муко- и пиоцеле), полипозные воспалительные изменения, обусловленные блокадой естественных соустьев опухолевыми массами или деформированными анатомическими структурами. Эти факторы учитывали, как при

планировании хирургического лечения, так и при выборе антибактериальных препаратов в периоперационном периоде.

Химиолучевая терапия пациентов со злокачественными опухолями

Лечение пациентов проводилось по протоколам, утвержденным на Ученом совете НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Пациенты с саркомами мягких тканей (рабдомиосаркома, гемангиоперицитомы, эктомезенхимомы) лечились по двум протоколам. По протоколу «ДОРМС-2007» проведено лечение у 3 (7,3%) пациентов, по протоколу «Лечение сарком мягких тканей 2015» – у 22 (53,6%). По поводу рака носоглотки 4 (9,7%) пациентам проводилось лечение в соответствии с клиническими рекомендациями «Лечение недифференцированного рака носоглотки у детей», размещенные на сайте Минздрава России. У 6 (14,6%) пациентов с эстеziонейробластомой использовалась многокомпонентная схема химиотерапии. В одном случае больной был включен в программу лечения детей, больных В-клеточными лимфомами. Пациент с остеосаркомой был включен в протокол «Остеосаркома 2014». Индивидуальные программы лечения проводились у 4 (9,7%) больных с рецидивами сарком. Характеристика специального лечения, предшествующего эндоскопическому трансназальному удалению злокачественной опухоли показана в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика специального лечения, предшествующего эндоскопическому трансназальному удалению злокачественной опухоли

Нозология	Хирургическое лечение	ХТ	ХТ + ЛТ
Рабдомиосаркома	1	8	13
Эстеziонейробластома	-	1	4
Рак носоглотки (биопсии)	-	3	3
Эктомезенхимомы	1	1	1
Гемангиоперицитомы	-	1	-

Эндоскопическая трансназальная хирургия как этап диагностики и комплексного лечения

Проведено 87 хирургических вмешательств у 72 пациентов. На диагностическом этапе из 87 оперативных вмешательств выполнено 22 (25,3%) биопсии при злокачественных опухолях. На различных этапах диагностики и лечения проведено 61

(70,1%) эндоскопическое трансназальное удаление опухолей: 25 (28,7%) по поводу злокачественных и 36 (41,4%) – доброкачественных опухолей. В 4 (4,6%) случаях выполнялись реконструктивно-пластические операции для восстановления анатомических структур и функций полости носа, околоносовых пазух и свода черепа на этапах и после завершения специального лечения.

Для подтверждения рецидивов заболевания проведено 7 (8,0%) хирургических вмешательств. Из них 2 (2,3%) - у пациентов со злокачественными опухолями до начала противорецидивной терапии и в 5 (5,7%) случаях удалялись доброкачественные новообразования повторно с применением эндоскопического трансназального подхода.

Подготовительный этап хирургического лечения с применением эндоскопических трансназальных подходов к опухолям полости носа, околоносовых пазух и основания черепа

Показания к проведению эндоскопических трансназальных операций при опухолях у детей представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показания к проведению эндоскопических трансназальных операций при опухолях у детей

Показания к проведению эндоскопических операций		Количество операций, n	Количество операций, %
Диагностический этап (верификация диагноза)			
Подтверждение диагноза злокачественной опухоли	Биопсия злокачественной опухоли	22	25,3
	Удаление злокачественной опухоли	2	2,3
Дифференциальная диагностика	Удаление доброкачественного новообразования	31	35,6
Достижение максимального сокращения объема опухоли	Удаление злокачественной опухоли на этапе локального контроля	13	14,9
Остаточная опухоль (решение вопроса о завершении лечения)	Удаление злокачественной опухоли на завершающем этапе лечения (“second look” операция)	8	9,2

Продолжение таблицы 9

Восстановление анатомической и функциональной целостности структур ПН, ОНП и ОЧ	Реконструктивно-пластические операции	4	4,6
Лечение рецидивов			
Подтверждение рецидива злокачественной опухоли	Удаление злокачественной опухоли до начала противорецидивного лечения	2	2,3
Удаление доброкачественной рецидивной опухоли		5	5,7
Всего операций		87	100

Результаты проведения биопсий у детей со злокачественными опухолями

Эндоскопические трансназальные биопсии опухоли проведены у 22/41 пациентов на диагностическом этапе. Во всех случаях получен материал для морфологического исследования. По результатам морфологических исследований 22 пациентов диагноз рабдомиосаркомы установлен в 15 (68,2%) случаях, из них преобладал эмбриональный вариант – 12 (80,0%). Среди 4 (18,3%) пациентов с раком носоглотки в 3 случаях потребовалось подтверждение ремиссии заболевания и в 1 – установление диагноза. Среди других нозологий были выявлены по одному (4,5%) случаю эстезионейробластомы, гемангиоперицитомы и лимфомы Беркитта. Повторные хирургические вмешательства в объеме удаления опухоли на этапах последующего лечения выполнялось у 8 (36,4%) из ранее оперированных пациентов.

Среднее время проведения биопсии составило 52 ± 17 минут. Средняя кровопотеря - 22 ± 4 мл. Биопсии опухоли ПН, ОНП и ОЧ с применением ЭТП не сопровождалось значительной кровопотерей и травматизацией. Во всех случаях получен материал для морфологического исследования. Сроки начала специального лечения определялись длительностью проведения гистологического и иммуногистохимического исследований.

Планирование удаления опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с использованием эндоскопического трансназального подхода на этапах диагностики и лечения

Выбор доступа к опухолям полости носа, околоносовых пазух и основания черепа при проведении эндоскопических трансназальных операций в большей степени

определяется степенью вовлеченности в опухолевый процесс важных анатомических структур, в меньшей степени на выбор влияет морфология опухоли. Анатомические структуры, входящие в область резекции, определялись на основании их ориентации в сагиттальной и коронарной плоскостях. Характеристика хирургических вмешательств в объеме удаления опухоли представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика хирургических вмешательств в объеме удаления опухоли (n=61)

Цель операции	Количество операций, n	Количество операций, %
Удаление доброкачественного новообразования (дифференциальная диагностика)	31	59,0
Удаление злокачественной опухоли на этапе «локального контроля»	13	21,3
Удаление злокачественной опухоли на завершающем этапе лечения (“second look” операция)	8	13,2
Удаление злокачественной опухоли (этап диагностики)	2	2,8
Удаление злокачественной опухоли до начала противорецидивного лечения	2	2,8
Удаление доброкачественной рецидивной опухоли	5	13,9
Итого	61	100

Предоперационное планирование. Обоснование доступа

На выбор эндоскопического трансназального доступа влияли следующие критерии: локализация опухоли относительно средней линии, количество анатомических зон, а также инвазия, сдавление или тесное прилегание к жизненно-важным сосудисто-нервным образованиям, головному мозгу и органу зрения. Влияние возраста и нозологии на выбор хирургической тактики показано в таблице 11.

Таблица 11 – Влияние возраста и нозологии на выбор хирургического доступа

Нозология	Возрастные периоды, лет	Количество пациентов, n	Хирургический доступ
Злокачественные опухоли			
Рабдомиосаркома	0-5	7	трансназальный
	5,1-12	6	трансназальный
		9	трансэтмоидальный
	12,1-17	3	трансфеноидальный
		2	трансмаксиллярный
Эстезионеробластома	0-5	2	Трансназальный (транскрибриформный)
	5,1-12	2	транскрибриформный
		1	трансфеноидальный
	12,1-17	1	транскрибриформный
Остеосаркома	5,1-12	1	транскавернозный
Гемангиоперицитома	12,1-17	1	трансмаксиллярный
Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания			
Ангиофиброма	5,1-12,0	2	Трансфеноидальный
	12,1-17	2	Трансмаксиллярный
Инвертированная папиллома	5,1-12	2	трансэтмоидальный
	12,1-17	1	трансфеноидальный
Фиброзная дисплазия	0-5	2	трансорбитальный
	5,1-12	2	трансэтмоидальный
	12,1-17	1	трансфеноидальный
Гемангиома	0-5	1	трансназальный
Менингеома	0-5	1	транскрибриформный
Антрохоанальный полип	0-5	3	трансназальный
	12,1-17	3	трансназальный
Пиоцеле	0-5	1	трансэтмоидальный
	5,1-12	2	трансмаксиллярный
		1	трансэтмоидальный
	12,1-17	1	трансфеноидальный
Энхондрома	12,1-17	2	трансэтмоидальный трансорбитальный
Глиальная гетеротопия полости носа	0-5	3	трансназальный

Интраоперационное навигационное оборудование применялось у 6 (8,3%) пациентов при интракраниальном распространении опухолей. В данную группу вошли

пациенты, как со злокачественными опухолями, так и с доброкачественными процессами. Привлечение навигационного оборудования позволило сократить время операции и избежать значительных кровопотерь при тесном прилегании опухолевой ткани к магистральным сосудистым образованиям и кавернозному синусу.

Анализ подготовительного этапа хирургического лечения с применением ЭТП к опухолям ПН, ОНП и ОЧ

Необходимость выполнения процедуры эмболизации была обусловлена как выраженным кровоснабжением с вовлечением ветвей внутренней сонной артерии, так и сосудистым генезом опухоли. Выполнение этой процедуры потребовалось у 13 (18,1%) пациентов. В 9 (69,2%) из 13 случаев эмболизация потребовалась при удалении злокачественных опухолей и в 4 (30,8%) – при удалении ангиофибром носоглотки и гемангиомы. Процедура выполнялась чаще у пациентов старше 12 лет – в 7 (53,8%) случаях. Хирургическое лечение проводилось в течение 24 часов после завершения эмболизации, у 5 (38,4%) пациентов непосредственно после процедуры. Средний объем кровопотери составил 56 ± 18 мл.

Хирургический этап

При анализе различных параметров хирургического лечения мы отметили время операции, интраоперационную кровопотерю, состав хирургической бригады. Технологическая характеристика хирургического лечения среди всех пациентов показана в таблице 12.

Таблица 12 – Технологическая характеристика хирургического лечения у исследуемых пациентов

Параметр	Результат
Время подготовки к операции (мин)	13.8 ± 3.2
Время настройки индивидуальных параметров при использовании навигационного оборудования (мин)	15.8 ± 1.8
Среднее время всей операции (мин)	237.6 ± 11.6
Время выполнения эндоназального подхода (мин)	52.1 ± 4.3
Время идентификации опухоли и окружающих анатомических структур основания черепа (мин)	48.2 ± 2.0

Продолжение таблицы 12

Время удаления опухоли (мин)	89.4 ± 3.5
Время реконструкции основания черепа и тампонирования полости носа (мин)	47.9 ± 1.8
Средняя кровопотеря (мл)	276.5

В нашем исследовании в состав хирургической бригады входили оториноларинголог, владеющий эндоскопической хирургией, нейрохирург (при планировании интракраниального удаления опухоли) и детский онколог. Основной задачей детского онколога и хирурга было определение границ и объема удаления опухоли, а при выполнении биопсий – наиболее информативного локуса для забора и количества материала для получения морфологического диагноза.

Анализ осложнений и исходов хирургического лечения с применением ЭТП у детей с опухолями ПН, ОНП и ОЧ

Среди пациентов, которым выполнялось трансназальное эндоскопическое удаление опухоли, мы не выявили ни одного случая летальности, системных инфекций, орбитальных осложнений и кровотечений в результате нераспознанной травматизации сосудов.

В исследованной группе были выявлены по 2 случая интраоперационных кровотечений и ликвореи. В послеоперационном периоде ликвореи были диагностированы у 5, обострения хронического риносинусита – у 4 пациентов. Хирургические осложнения были выявлены у 13/87 больных, что составило 11,2%.

Все 7 случаев ликвореи относились к опухолям с тесным прилеганием к ТМО. Ликворея в интраоперационном периоде наблюдалась у 2 (3,6%) из всех, кому было выполнено хирургическое лечение. Многослойное закрытие дефекта твердой мозговой оболочки интраоперационно проведено у 2 (7,4%) пациентов. В послеоперационном периоде мы столкнулись с развитием ликвореи у 5 (9,0%) пациентов. Диагностика осложнения основывалась на данных эндоскопического осмотра и проведении исследования прозрачного отделяемого из носа на содержание глюкозы. В 4 случаях отмечалось спонтанное закрытие ликворейной фистулы, в 1 – потребовалось проведение отсроченной реконструктивной операции через 3 недели после основного хирургического этапа. Мы обратили внимание, что у детей, получавших химиолучевую

терапию, в послеоперационном периоде часто развиваются риносинуситы. Такое послеоперационное течение отмечено у 4 (7,3%) пациентов. Во всех случаях применялись антибиотики цефалоспоринового ряда и противогрибковые препараты. В 2 случаях потребовалась коррекция антибактериальной терапии с переходом на карбапенемы. Клинические признаки послеоперационного риносинусита разрешались на 7-10 сутки.

В период формирования исходов, как хирургического, так и химиолучевого лечения, отсроченные хирургические вмешательства проведены у трех (5,5%) пациентов, среди них у одного после удаления опухоли с применением ЭТП. Показаниями для проведения операций были: хронические риносинуситы, частичная атрезия хоан и пиоцеле после проведенной ранее химиолучевой терапии. Необходимо отметить, что в двух случаях отсроченные операции проводились спустя 5,9 и 15,2 лет после завершения противоопухолевого лечения. У одного пациента была проведена функциональная эндоскопическая операция во время проведения курсов химиотерапии. Показанием к хирургическому вмешательству были частые обострения хронического воспалительного процесса околоносовых пазух, требующие эскалации антибактериальной терапии и препятствующие продолжению противоопухолевого лечения. В одном случае потребовалось закрытие ликворной фистулы, которая развивалась через 3 недели после удаления опухоли.

Результаты лечения злокачественных опухолей полости носа, околоносовых и основания черепа

По поводу злокачественных опухолей проведено всего 51 (70,8%) из 87 операции у 41 пациента. Хирургические вмешательства в зависимости от поставленной цели подразделялись на биопсии, удаления опухоли и реконструктивно-пластические операции.

Из 51 хирургических вмешательств в 22 (30,5%) случаях проведена биопсия злокачественной опухоли на диагностическом этапе, в 25 (49,0%) - удаление злокачественной опухоли и в 4 (7,8%) – реконструктивно-пластические операции. Особый интерес заслуживает группа пациентов (n=25), которым проводилось удаление опухоли на различных этапах лечения. Распределение этих пациентов по нозологиям и возрастным группам показано в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение пациентов со злокачественными опухолями, которым проводилось удаление опухоли по нозологиям и возрастным группам (n=25)

Нозология	Количество пациентов, n			
	0-5 лет	5,1-12 лет	12,1-17 лет	Всего, %
Рабдомиосаркома	6	8	3	17 (68,0)
Эстеziонейробластома	2	2	3	7* (28,0)
Остеосаркома	-	1	-	1 (4,0)
Всего	8	11	6	25 (100,0)

* – из 7 хирургических вмешательств ЭНБ удалялась дважды у одного пациента в разные возрастные периоды (повторно при развитии рецидива через 4 года)

Удаление злокачественных опухолей проводилось в качестве локального контроля на этапах специального комплексного лечения в 13 (25,5%) случаев (таб. 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов (n=25), которым выполнено удаление злокачественных опухолей, в зависимости от этапов лечения

Нозология	Количество пациентов, n			
	Единственный метод лечения	Этап комплексного лечения	После завершения специального лечения (“second look”)	Рецидив опухоли
Рабдомиосаркома	-	12	5	-
Эстеziонейробластома	2	1	3	1
Остеосаркома	-	-	-	1
Всего	2	13	8	2

Реконструктивно-пластические операции потребовалось выполнить в 4 (7,8%) случаях. Основным показанием для выполнения подобных операций было ликвидация симптомов хронического воспаления с нарушением эвакуации патологического отделяемого из околоносовых пазух и восстановление нормальных функций носовых

структур. У 2 пациентов с саркомами этот вид операций выполнен во время специального лечения. В двух других случаях реконструктивно-пластические операции проведены после завершения лечебных протоколов у пациентов с рабдомиосаркомой (через 4,1 года) и эстеziонейробластомой (через 6,8 лет).

Анализ результатов лечения у пациентов со злокачественными опухолями (n=41).

Период наблюдения составил от 2 месяцев до 4,5 лет, в среднем 18 месяцев. Данные представлены на 01.12.18. Завершили лечение 25 (36,6%) пациентов. За период наблюдения умерли – 9 (22%), живы – 32 (78%) пациента, из них с признаками рецидива – 5 (15,6%), выбыл из-под наблюдения – 1 (2,4%) больной. Причиной смерти была прогрессия основного заболевания у 8 (19,5%) пациентов, у 1 (2,4%) – причина смерти не связана с основным заболеванием и токсичностью лечения. Признаки прогрессии опухоли во время проведения лечения установлены у 7 (17,1%) больных. Рецидивы после завершения лечения в различные сроки выявлялись у 7 (17,1%) пациентов. Статистический анализ данных показал, что показатель 5-летней общей выживаемости в группе пациентов со злокачественными опухолями составил 58%. Данные представлены на рисунке 1.

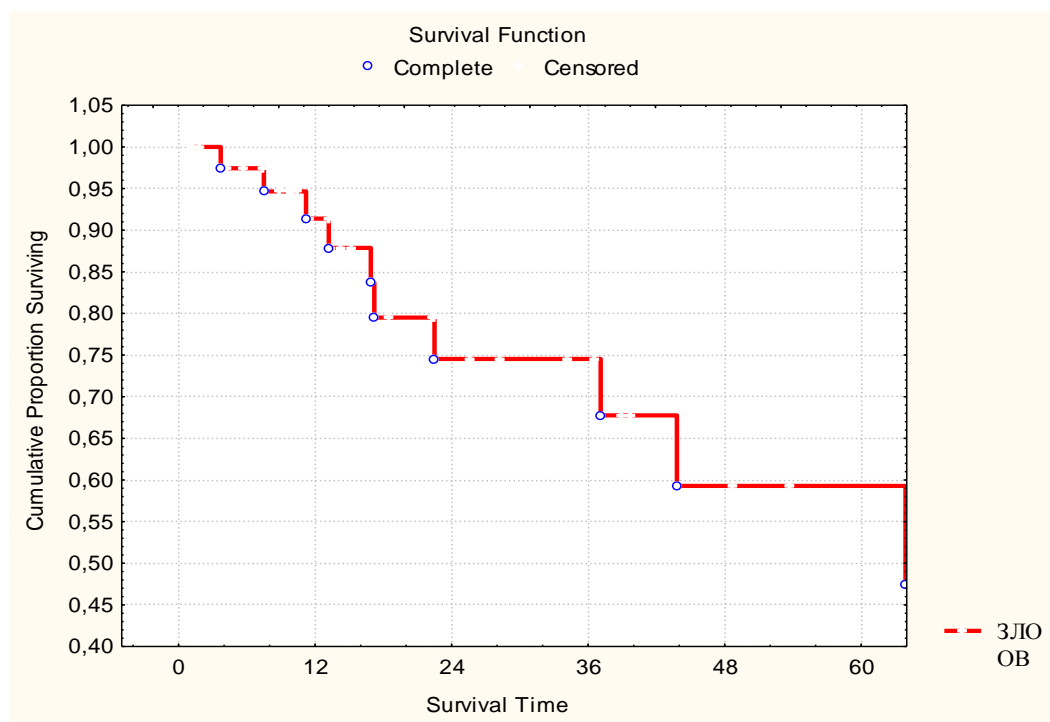


Рисунок 1 – Общая 5-летняя выживаемость в группе пациентов со злокачественными опухолями

Статистический анализ данных показал, что 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов со злокачественными опухолями была равна 56%. Данные представлены на рисунке 2.

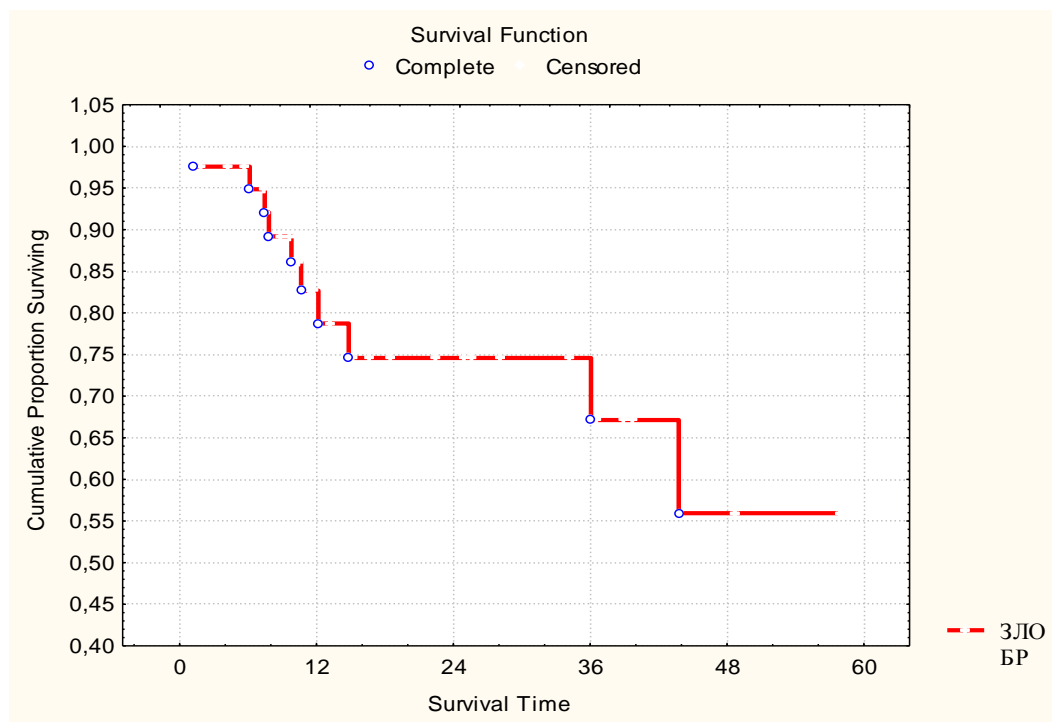


Рисунок 2 – Безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе пациентов со злокачественными опухолями

Анализ результатов лечения у пациентов с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями (n=31)

В группе пациентов с опухолеподобными заболеваниями и доброкачественными опухолями средний период наблюдения был равен 19 месяцев. Данные представлены на 01.12.2018. Все пациенты живы без признаков опухоли. Рецидивы развились у 4 пациентов в среднем через 4 месяца. Из них у 1 больного с фиброзной дисплазией признаки заболевания обнаружены повторно через 6 месяцев. Основным показанием к операции была необходимость проведения дифференциальной диагностики со злокачественной опухолью. Повторное удаление рецидивной доброкачественной опухоли проводилось в 5 случаях. Данные представлены на рисунке 3.

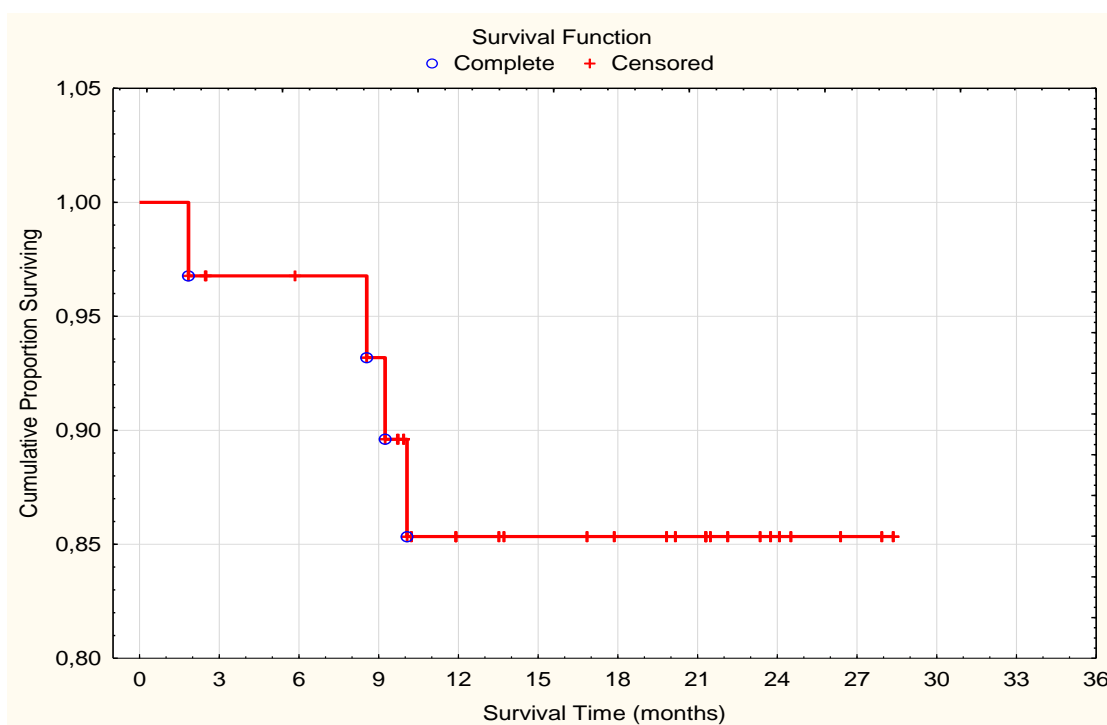


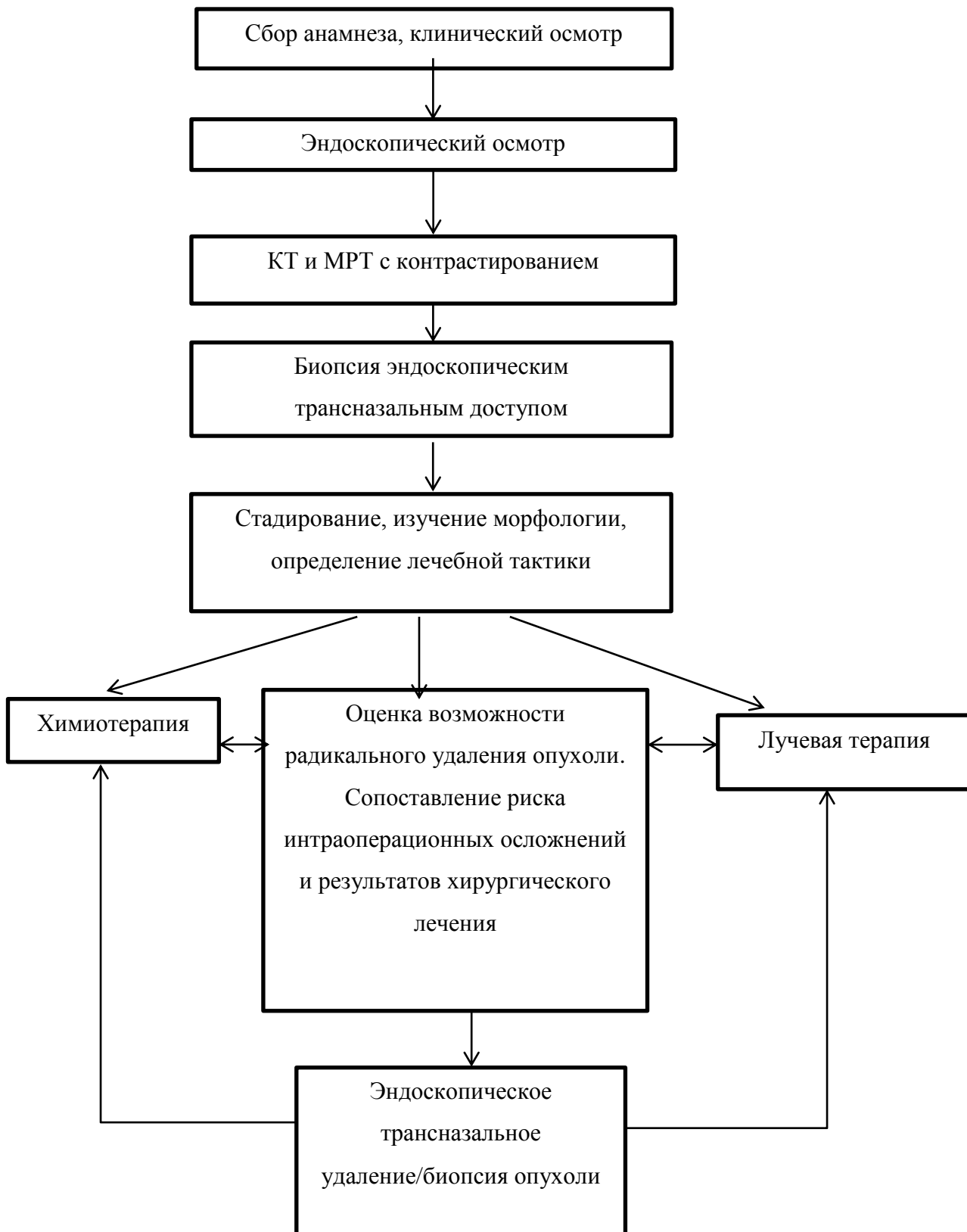
Рисунок 3 – График 2-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями

Анализ показателей 5-летней общей (58%) и безрецидивной (56%) выживаемости детей со злокачественными опухолями параназальной локализации продемонстрировал данные, не отличающиеся от результатов, представленных в международных исследованиях.

На основании полученных результатов комплексного лечения с включением в протокол эндоскопической трансназальной хирургии как этапа локального контроля мы сформулировали алгоритм диагностики и лечения злокачественных опухолей ПН, ОНП и ОЧ у детей. Алгоритм диагностики и лечения детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с включением эндоскопической трансназальной хирургии представлен на схеме 1.

На основании представленных данных хирургической активности при выполнении операций с ЭТП к патологическим процессам в ПН, ОНП и ОЧ метод применим для решения таких задач как диагностические операции, удаление опухоли на разных этапах комплексного лечения, в том числе повторно, а также выполнение интраоперационного и отсроченного этапов реконструктивно-пластических операций. Таким образом, эндоскопическая трансназальная хирургия может быть рекомендована для её включения в лечебные протоколы.

Схема 1 - Алгоритм диагностики и лечения детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с включением эндоскопической трансназальной хирургии



ВЫВОДЫ

1. На основании экспериментального анатомического исследования выявлено, что расстояние от дна полости носа, до переднего края ситовидной пластинки, от нижней границы хоаны до ситовидной пластинки, от дна полости носа до ситовидной пластинки и высота хоан существенно не различались у детей 0-12 лет ($p>0,05$). Установлено, что длина ситовидной пластины достоверно увеличивалась у пациентов 5,1-12 лет и 12,1 – 18 лет ($p=0,03$). Ширина ситовидной пластинки достоверно различалась у детей в зависимости от возраста 0-5 и 5,1-12 лет ($p=0,04$); 5,1 – 12 и 12,1-18 лет ($p=0,03$). Размеры ширины решётчатого лабиринта у детей различались в разных возрастных группах 0-5 лет и 5,1-12 лет ($p=0,03$), 0-5 и 12,1-18 лет ($p=0,02$).

2. Разработанные методики эндоскопических подходов показали, что обеспечение максимальной ширины операционного поля у пациентов детского возраста достигается использованием билатерального подхода и комбинированного коридора. Установлена возможность построение трансназального и трансэтмоидального коридоров у детей от 0 до 12 лет. Комбинация трансназального и трансмаксиллярного доступов у пациентов до 12 лет обеспечивает максимальные возможности для манипуляций при формировании подходов к опухолям, локализованным в крылонебной ямке. Возраст являлся лимитирующим фактором для применения трансфеноидального доступа у детей 0-12 лет. Окончательный выбор доступа осуществляется хирургом на основании построения 3-D реконструкции компьютерных томограмм и зависит от индивидуальных размеров анатомических структур и особенностей развития структур полости носа и околоносовых пазух.

3. В основу критериев отбора пациентов для применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с опухолями параменингеальной локализации положены принципы сохранения непрерывности специального лечения, соблюдения четких временных интервалов и доказанная необходимость хирургического вмешательства как метода «локального контроля». Индивидуальные критерии отбора формулировались с учетом поставленных целей и задач хирургического этапа, онкологического прогноза конкретного пациента и изучения взаимоотношения «опухоль и критические анатомические зоны». На основании проведенного исследования подтверждено, что удаление доброкачественной

опухоли с использованием ЭТП у детей является малотравматичным и эффективным методом лечения.

4. Возможности применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с различной онкологической патологией полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, установлены на основании данных о сроках и необходимых объемах хирургического вмешательства. Показана эффективность использования эндоскопической трансназальной хирургии, начиная с этапов диагностики (биопсия), во время проведения комплексного лечения (удаление опухоли, «second look» операция), а также после завершения специального лечения. При чем, метод может быть применен как у пациентов с первично выявленной злокачественной опухолью, так и при рецидивах заболевания.

5. Установлена возможность повторного проведения эндоскопической трансназальной хирургии у пациентов детского возраста ранее подвергшихся хирургическому лечению по поводу опухолевой патологии полости носа, околоносовых пазух и основания черепа как с применением традиционных, так и эндоскопических подходов. Методика эндоскопической трансназальной хирургии имеет границы применения, которые определяются распространением процессов в латеральные отделы основания черепа, на альвеолярный отросток верхней челюсти, твердое небо и мягкие ткани лица. В подобных случаях эндоскопическая трансназальная хирургия рекомендована для проведения биопсии опухоли. Выявлена практическая возможность применения эндоскопической трансназальной хирургии для купирования сопутствующей воспалительной патологии у детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа у детей.

6. К основным показаниям для удаления злокачественных опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с применением эндоскопической трансназальной хирургии относились достижение максимального сокращения объема новообразования, наличие остаточной опухоли после завершения полного программного лечения, отсутствие чувствительности опухоли к химиолучевому воздействию. Подтверждено, что требования лечебных протоколов, предъявляемые к хирургическому этапу с применением ЭТХ, существенно не отличались критериев, предложенных для традиционных хирургических подходов. Сроки выполнения хирургического лечения с применением эндоскопической методики зависели

исключительно от критериев, прописанных в лечебном протоколе. Исходя из показаний и противопоказаний к проведению эндоскопической трансназальной хирургии, выявлена возможность использования метода у детей различных возрастных групп, как при злокачественных, так и при доброкачественных процессах.

7. Предложен алгоритм эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации. В основу алгоритма положена интеграция эндоскопической трансназальной хирургии во все этапы диагностики и лечения пациентов с опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с учетом сохранения потенциальной возможности повторного и комбинированного применения традиционных методик «открытых» операций.

8. Анализ непосредственных результатов комплексного лечения детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с включением в лечебные протоколы эндоскопической трансназальной хирургии не выявил отрицательного влияния исследованной методики на показатели общей (58%) и безрецидивной 5-летней выживаемости (56%). Безрецидивная 5-летняя выживаемость среди детей с доброкачественными опухолями (83%) существенно не отличается от результатов, представленных в медицинской литературе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод эндоскопической трансназальной хирургии может быть применен на этапах проведения диагностики, дифференциальной диагностики и лечения злокачественных опухолей ПН, ОНП и ОЧ у детей.

2. Основным показанием для проведения ЭТХ на диагностическом этапе является подозрение на злокачественную опухоль ПН, ОНП и ОЧ, подтвержденное данными КТ и МРТ исследований, выполненных с контрастным усилением. При этом учитываются локализация новообразования, индивидуальные взаимоотношения опухоли с окружающими структурами и возрастные анатомические особенности пациента.

3. Планирование хирургического вмешательства начинается с проведения диагностического эндоскопического осмотра. При осмотре уточняются анатомические возрастные особенности пациента, взаимоотношение опухоли с окружающими

структурами, деформация и окружающих тканей, а также сопутствующая воспалительная патология. Данные, полученные в ходе эндоскопического осмотра, сопоставляются с результатами КТ и МРТ, выполненных с контрастным усилением и дополненных 3D-реконструкцией. На этом этапе решается вопрос о необходимости проведения предоперационной эмболизации значимых источников опухолевого кровоснабжения и применения навигационного оборудования. Планирование ЭТП к опухолям ПН, ОНП и ОЧ необходимо осуществлять с обязательным участием детского онколога, оториноларинголога, имеющего подготовку в области эндоскопической хирургии и, при необходимости, нейрохирурга.

4. При веском подозрении на злокачественную опухоль хирургическое лечение с применением ЭТП необходимо проводить в специализированном отделении онкологического профиля с участием детского онколога.

5. Метод ЭТХ – является «бескомпромиссным» и отсутствие необходимого оборудования и инструментария в полном объеме диктует необходимость отказа от данного вида лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Меркулов, О.А.** Способ выбора эндоназальных эндоскопических подходов к основанию черепа у лиц до 18 лет/ О.А. Меркулов, Панякина М.А.// Патент на изобретение RUS 2470606 31.01.2012.

2. **Меркулов, О.А.** Перспективы применения эндоскопических эндоназальных подходов в лечении краниофарингиомы у детей / О.А. Меркулов, В.Е. Попов, М.А. Панякина, Г.Е. Дженжера // Детская хирургия. – 2012 – №3 – С. 40-42.

3. **Меркулов, О.А.** Применения эндоскопических эндоназальных подходов в лечении краниофарингиомы у детей и подростков (отдаленные результаты) / О.А. Меркулов, В.Е. Попов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. - №2 – С. 160-161.

4. **Меркулов, О.А.** Планирование оптимальной стратегии эндоназальных эндоскопических подходов к хирургическому лечению опухолей основания черепа в педиатрической практике / О.А. Меркулов, Панякина М.А. // Российская оториноларингология. – 2012. - №2 – С. 100-104.

5. **Меркулов, О.А.** Клинические аспекты и стратегии лечения опухолей синоназального тракта и основания черепа у детей / О.А. Меркулов // Вопросы практической педиатрии. – 2012. - № 1 – С. 27-32.

6. **Меркулов, О.А.** Навигационная поддержка в лечении больных хроническим риносинуситом: расширение хирургических горизонтов / О.А. Меркулов, М.Ю. Паникина // Российская оториноларингология. – 2013. - №2 - С. 72-76.

7. **Меркулов, О.А.** Трансназальная эндохирургия в лечении новообразований основания черепа у детей мультидисциплинарная проблема / О.А. Меркулов, Т.И. Геращенко // Вопросы практической педиатрии. – 2013. - №3 – С. 56-60.

8. **Меркулов, О.А.** Роль оториноларинголога в трансназальной хирургии основания черепа у детей. Мультидисциплинарный подход / О.А. Меркулов, Т.И. Геращенко, В.Ю. Черebilло, В.Е. Попов // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2014. - №4 – С. 36-43.

9. **Меркулов, О.А.** Eros 2007 и 2012: применимы ли рекомендации европейских экспертов в российской практике? / О.А. Меркулов, А.Ю. Овчинников // Эффективная фармакотерапия. – 2014. - №40 – С. 44-49.

10. **Меркулов, О.А.** Метод трансназального эндоскопического удаления опухоли в комплексном лечении детей с эстезионейробластомой / О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2017. - №1 - С. 31-42.

11. Матинян, А.В. Анестезиологическое обеспечение эндоскопических эндоназальных операций в детской онкологии / Н.В. Матинян, **О.А. Меркулов**, Д.А. Булетов, Л.А. Мартынов, А.В. Сотников // Онкопедиатрия. – 2017. - №3. - С. 204-213.

12. **Меркулов, О.А.** Клиническое значение метода трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с саркомами параменингеальной локализации / О.А. Меркулов, Д.А. Булетов, Т.В. Горбунова, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2017. - №3 - С. 214-225.

13. **Меркулов, О.А.** Эндоскопический эндоназальный подход к удалению опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа у детей / О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, Д.А. Булетов, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2017. - №4 – С. 269-282.

14. **Меркулов, О.А.** Опыт навигационной поддержки в детской хирургии основания черепа и околоносовых пазух / О.А. Меркулов, Д.А. Булетов // Материалы III

международного онкологического форума «Белые ночи 2017» Санкт-Петербург, Россия 23 – 25 июня, Вопросы онкологии. – 2017. - №2 – С. 130-130а.

15. Булетов, Д.А. Синоназальная гемангиоперицитома у ребенка 12 лет: редкий клинический случай / Д.А. Булетов, **О.А. Меркулов**, А.А. Юшина, Т.В. Горбунова, Р.В. Шишков, И.А. Трофимов, Д.Д. Севрюков, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия. – 2018. - №2 - С. 18-24.

16. **Merkulov, O.A.** Endonasal approach in the treatment of solid tumors in children/ O.A. Merkulov, D.A. Buletov// Abstract. 49th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Washington, USA October 12–15, Pediatric Blood and Cancer, 2017, Vol.64. Issue S3.

17. **Merkulov, O.A.** Experience of endoscopic transnasal removal of tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and the base of the skull in children/ O.A. Merkulov, D.A. Buletov// Abstract. 50th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Kyoto, Japan November 16–19, Pediatric Blood and Cancer, 2018, Vol.65. Issue S2.