

**КУГУШЕВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ**

**ФИБРОЗНО-КОСТНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЧЕРЕПА И НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ:  
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва, 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Лопатин Андрей Вячеславович**

доктор медицинских наук, доцент

**Грачев Николай Сергеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Яременко Андрей Ильич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, заведующий кафедрой

**Сельский Натан Евсеевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ортопедической стоматологии с курсами ИДПО, профессор кафедры

**Шароев Тимур Ахмедович** – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», руководитель научного отдела.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится « 04 » октября 2023 года в 9 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10 стр. 2) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Дашкова Ольга Павловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Фиброзно-костные поражения черепа – гетерогенная группа, которая включает в себя как реактивные и диспластические поражения, так и новообразования [Eversole R. et al., 2008]. Объединяет эти заболевания замена нормальной костной ткани коллагеном, фибробластами и минерализованными материалами при их морфологическом исследовании. Сложность решения данной проблемы связана с атипичностью течения большинства образований [Поляков В.Г., 2017]. Некоторые из этих заболеваний диагностируются только гистологически, однако большинство из них требует комбинированной оценки клинических, генетических, микроскопических и рентгенологических данных. Несмотря на общность клинико-рентгенологических проявлений, подходы к лечению значительно отличаются. Часть фиброзно-костных поражений являются уникальными для черепа, тогда как другие могут встречаться и в других отделах скелета, что необходимо учитывать при лечении пациентов с данной патологией.

Ошибки в диагностике и выборе метода лечения также связаны с тем, что долгое время классификация доброкачественных фиброзно-костных поражений была предметом споров и постоянного обновления. Согласно классификации опухолей головы и шеи Всемирной организации здравоохранения от 2003 года, фиброзно-костные поражения – гетерогенная группа заболеваний, включающая оссифицирующую фиброму, фиброзную дисплазию, цементно-костную дисплазию и семейную гигантскую цементому. В 2008 году в эту группу включили воспалительные, реактивные процессы и метаболические заболевания с поражением костей. Однако, наличие множественных терминов, обозначающих одно заболевание, включенное в группу фиброзно-костных поражений, особенно воспалительного генеза, затрудняет систематизацию и выработку единого подхода к лечению [Яременко А.И. и др., 2021].

Мультидисциплинарный подход является характерной особенностью при диагностике и лечении любых новообразований в костях черепа, в отличие от рутинных методов диагностики других образований. Диагностика этих заболеваний может проводиться такими специалистами, как хирург-стоматологи, отоларингологи, детские хирурги, патологоанатомы и врачи лучевой диагностики. Суть данного метода – симбиоз тщательно собранных клинических данных, правильная интерпретация результатов лучевой диагностики, а также адекватная морфологическая оценка биопсионного материала, в том числе с использованием дополнительных методов диагностики, таких как иммуногистохимия и цитогенетический анализ.

Клинические проявления поражения костей черепа однотипны и не имеют специфических черт – локальная деформация, которая в редких случаях сочетается с болями. До настоящего времени основным доступным и надежным методом диагностики поражений костей был и остается рентгеновский снимок в двух проекциях. Однако челюстно-лицевая область имеет сложное анатомическое трехмерное строение, поэтому при рентгенографии из-за

наложения костных структур удается обнаружить только часть неопластических поражений, что требует проведения дополнительных методов исследования (КТ и МРТ) [Thomas L. et al., 2015]. По этой причине, без сопоставления клинической, рентгенологической и гистологической картин заболевания, правильный диагноз и метод лечения выбрать сложно, а порой такой подход ведет к серьезным ошибкам и вреду здоровью пациентов. Причиной этому является тот факт, что одним из компонентов большинства применяющихся протоколов лечения является калечащая операция в объеме удаления органа. Такая победа над опухолью, может в дальнейшем оказаться жизненной драмой для «излеченного» пациента вследствие появившихся рамок ограничения, созданных скальпелем хирурга. Разработка нового направления в онкологии — органосохраняющего лечения является не только медицинской, но и социальной проблемой [Шароев Т.А., 2022]. Таким образом, только мультидисциплинарный подход позволяет дифференцировано определить правильную тактику лечения ребенка с поражением костей черепа и исключить проведение необоснованных и калечащих операций или неоправданно длительное наблюдение.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности оказания помощи детям с фиброзно-костными поражениями костей черепа путем дифференцированного подхода к лечению с учетом агрессивности заболевания.

### **Задачи исследования:**

1. Провести ретроспективный анализ количественного и качественного состава образований костей черепа.
2. Обнаружить дифференциальные клиничко-рентгенологические признаки внутри группы фиброзно-костных поражений костей черепа.
3. Разработать схему консервативного лечения для фиброзной дисплазии, первично-хронического остеомиелита и херувизма.
4. Определить эффективность консервативных протоколов лечения при фиброзно-костных поражениях черепа с оценкой ближайших, отдаленных результатов и качества жизни.
5. Оценить роль моноклональных антител к RANK-лиганду в лечении фиброзно-костных поражений черепа с гигантоклеточным компонентом.
6. Провести оценку рисков рецидивирования фиброзно-костных поражений черепа при хирургических подходах лечения.
7. Охарактеризовать ближайшие и отдаленные результаты у детей после резекционных методов лечения в зависимости от типа фиброзно-костного поражения и вида использованного реконструктивного материала.
8. Адаптировать и дополнить классификацию фиброзно-костных поражений для пациентов детского возраста с поражением костей черепа.
9. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики и выбора метода

лечения пациентов с фиброзно-костными поражениями черепа в зависимости от типа, локализации и объема поражения.

### **Научная новизна исследования**

Впервые разработана схема консервативного лечения с оценкой дозы препарата, сопроводительной терапии и длительности приема при семейной гигантоклеточной репаративной гранулеме и первично-хроническом остеомиелите. Адаптирована схема консервативного лечения фиброзной дисплазии у детей предпубертатного возраста.

Адаптированы и расширены показания для проведения обширных резекций в челюстно-лицевой области при различных видах фиброзно-костных поражений у детей. Оценена возможность спонтанного восстановления при резекциях с сохранением непрерывности нижней челюсти.

Впервые оценены репаративные возможности костей черепа и нижней челюсти в зоне поражения, а также потенциал синтетических имплантов при проведении хирургического лечения, позволяющих прогнозировать окончательный косметический результат лечения и необходимость дальнейшей реабилитации.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании дифференцированного подхода при выборе метода и объема лечения детей с фиброзно-костными поражениями черепа на основе обнаруженных возрастных особенностей и агрессивности течения.

Обнаруженная способность к самостоятельному восстановлению при резекции с сохранением непрерывности нижней челюсти позволяет не проводить одномоментные реконструкции. Выявленная прямая связь со степенью риска развития рецидива от типа фиброзно-костного поражения позволяет в ряде случаев наблюдать без необходимости повторного вмешательства, либо требует изначального планирования обширной резекции в связи с агрессивностью образования. Разработанная классификация, основанная на природе фиброзно-костного компонента, отражает общие подходы к выбору методов лечения и прогноз заболевания.

Полученные в работе данные позволяют оптимизировать проведение дифференциально-диагностического поиска причины заболевания и выбор адекватного метода лечения при поражении костей черепа у детей.

Разработанные схемы консервативного лечения предоставят возможность купировать рецидивирующий характер течения заболевания или повысить минерализацию зоны поражения и остановить рост образования без необходимости повторных хирургических вмешательств, что меняет ранее общепринятые подходы при лечении фиброзно-костных поражений черепа у детей.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в период с 2008 по 2021 год. В ходе выполнения диссертационного исследования было проанализировано 311 образований черепа, из которых 182 случая первично фиброзно-костные поражения костей у детей.

Методологической основой проведенного исследования послужили Федеральные законы Российской Федерации, нормативные правовые документы Правительства Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации, материалы научно–практических конференций, работы отечественных и зарубежных ученых.

Методическая сущность данного исследования заключалась в суммации тщательного анализа клинических особенностей течения фиброзно-костных поражений с целью понимания их сути, данных метода лучевой диагностики, а также результатов морфологического и иммуногистохимического исследования биопсионных материалов.

Выполнение диссертационного исследования основывалось на принципах и правилах доказательной медицины и состояло из следующих частей:

1. Лечение и ведение пациентов с образованиями костей черепа на базе отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ и отделения хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.
2. Анализ клинических данных пациентов (возраст, пол, локализация поражения, дебют заболевания, длительность течения, интраоперационная картина).
3. Сопоставление клинической картины с данными лучевой диагностики (рентгеновские снимки, компьютерная томография, МРТ).
4. Сопоставление клинико-рентгенологических данных с результатами морфологического и иммуногистохимического исследования.
5. Разработка дифференциально-диагностического алгоритма

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Каждая фиброзно-костная группа имеет характерные изменения при мультиспиральной компьютерной томографии. Выявление этих изменений позволяет до проведения биопсии предположить диагноз и спланировать объем хирургического лечения.
2. Экономная резекция с сохранением непрерывности кости при удалении доброкачественных образований ведет к восстановлению резецированной зоны без повышения риска рецидива.
3. Использование антирезорбтивных препаратов при заболеваниях с гигантоклеточным компонентом и при фиброзной дисплазии позволяет достичь стойкой ремиссии и повысить минерализацию зоны поражения.
4. Применение моноклональных антител к RANK-лиганду при хронических воспалительных и реактивных костных процессах позволяет заполнить литические зоны, остановить рост образования и повысить качество жизни пациентов.
5. Использование имплантов на основе полиэтерэтеркетона позволяют получить

схожий с аутокостной пластикой результат, уменьшая тяжесть операционной травмы и длительность оперативного лечения.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанные практические рекомендации применяются в отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, отделении хирургии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и отделении оториноларингологии, патологии головы и шеи ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России при лечении детей с диспластическими, воспалительными и неопластическими процессами, поражающими кости лицевого и мозгового черепа. Полученные данные по лечению первично-хронического остеомиелита легли в основу Российских клинических рекомендаций по лечению хронического остеомиелита челюстей у детей. Применение таргетной терапии при лечении херувизма позволило избежать проведения калечащих операций и по другому взглянуть на лечение данной патологии.

### **Апробация результатов диссертации**

- Материалы диссертации были озвучены на следующих конференциях:
- 9th World Congress of the International Cleft Lip and Palate Foundation, 31 August – 04 September 2015, Moscow, Russia.
- 28th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society, 29 April – 1 May, 2015, Athens, Greece.
- IV Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 25–27 мая 2016, Москва.
- V Национальный конгресс по пластической хирургии, 1–3 декабря 2016, Москва.
- Остеосинтез костей лицевого черепа, 20–21 октября 2016, Москва.
- IV Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 25–27 мая 2016, Москва.
- V Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 29–31 мая 2017, Москва.
- 3-й Съезд детских хирургов России, 19–21 октября 2017, Москва.
- 12th World Congress of the International Cleft Lip and Palate Foundation, 19–21 April 2018, Leipzig, Germany.
- VI Конгресс по заболеваниям головы и шеи 17–19 мая 2018, Москва.
- 24th EACMFS Congress, 18–21 September 2018, Munich, Germany.
- V Ежегодный конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, 29-30 марта 2019, Москва.
- VII Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 30 мая – 01 июня 2019, Москва
- X Конгресс НОДГО, 25–27 апреля 2019, Сочи.
- IV Конференцией «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии», 26–28 июля 2019, Калининград.
- European Cleft Palate Craniofacial Association Congress, 12–15 June 2019, Utrecht, Netherlands.

- VI Всероссийская научно-практическая конференция «Колесовские чтения», 21–22 ноября 2019, Москва.
- Научно-практическая конференция, посвященная 60-летию ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница», 4 декабря 2019, Тула.
- VIII Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 28–31 мая 2020, Москва.
- IX Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 24–26.05.2021, Москва.
- Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике, 27–29.05.2021, Москва.
- 1-я Ассамблея Детская хирургия головы и шеи, 16–17.09.2021, Калининград.
- 25th Congress of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery, 14–17.07.2021, VIRTUAL EVENT.
- Юбилейного X Национального Конгресса с международным участием «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология», 12–14.12.21, Москва.
- VIII Ежегодный Конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием, 25–26.03.2022, Москва.
- VIII Ежегодный Конгресс Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием, 25–26.03.2022, Москва.
- X Конгресс по заболеваниям головы и шеи, 25–28.05.2022, Москва.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании научно-клинического совета ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева Минздрава России с участием сотрудников отделения онкологии и детской хирургии, отделения анестезиологии и реанимации с операционным блоком, отделения клинической онкологии, отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России, сотрудников кафедр челюстно-лицевой и пластической хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, детской челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников научного отдела педиатрии ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. По результатам обсуждения диссертационная работа одобрена для предоставления на защиту (Протокол №XVIII от 10.03.2023).

### **Публикации по теме диссертации**

В ходе написания диссертации были опубликованы 25 печатных работ, в том числе 23 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, из них 16 оригинальных статей

### **Структура диссертации**

Диссертация написана на 330 страницах машинописного текста, содержит



163 рисунка и 63 таблицы. Библиографический список содержит 367 источников литературы, из которых 29 отечественных и 338 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

#### Характеристика клинических групп и методов исследования

Под нашим наблюдением находилось 311 детей с диспластическими и опухолевыми поражениями костей лица и черепа, поступивших в отделение челюстно-лицевой хирургии РДКБ и отделение хирургии и онкологии детей и подростков НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с января 2008 по июнь 2021 года (рисунок 1). Основная часть собственных наблюдений – доброкачественные процессы (232 случая, 74,6%). Истинно фиброзные поражения костей были диагностированы у 182 ребенка (58,5%). Чаще всего встречалась фиброзная дисплазия (105), продуктивные формы остеомиелита (51), ЮОФ (15) и остеома (12). При включении в классификацию таких диспластических и неопластических процессов, как АКК (4), ЦГКГ (30), АВМ (11), которые часто сочетаются с ФКП, количество детей увеличилось до 227 случаев (72,9%). Некоторые заболевания встречались в единичных наблюдениях и могут рассматриваться как орфанные: краниометафизарная дисплазия (5), синдром Протея (4), краниальный фасциит (1), «коричневая опухоль» (1).

Количество выявляемых образований росло с возрастом, достигая пика обращений в  $9,84 \pm 0,24$  лет, несмотря на два пика дебюта заболеваний в возрасте до 1 года и в  $7,96 \pm 0,26$  лет.

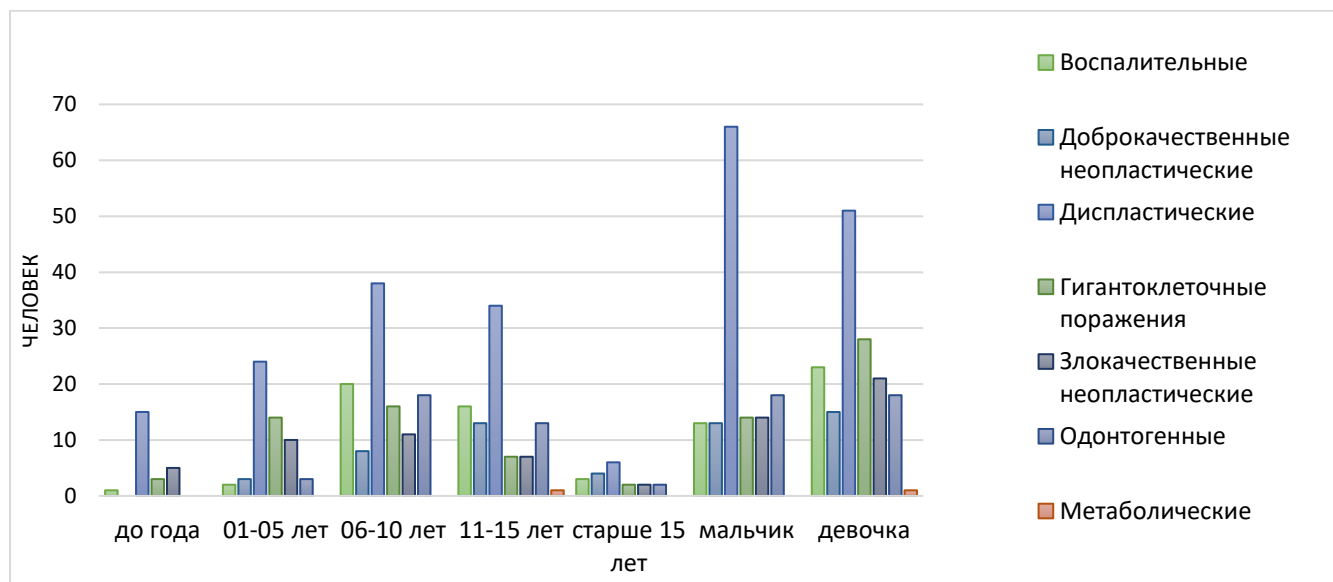


Рисунок 1 – Состав костных образований, входящих в группу исследования

На первом году жизни было обнаружено только 5 случаев поражения костей черепа: мультифокальный остеомиелит, артериовенозная мальформация верхней

челюсти, гистиоцитоз из клеток Лангенгарса, миелосаркома и инфантильная фибросаркома, что составило лишь 1,7% среди всех образований костей. Несмотря на то, что только 5 пациентов поступили в возрасте до 1 года, дебют в этот период был в 26 случаях (8,3%). Чаще всего начало заболевания и первые симптомы в возрасте до 1 года были при диспластических процессах: фиброзная дисплазия (6), синдром Протея (4), краниометафизарная дисплазия (3), артериовенозная мальформация (2), синдром Гарднера (1).

Наибольшее количество доброкачественных образований диагностировалось в возрасте от 9 до 12 лет (80 случаев, 25,72%). Несмотря на практически равное соотношение мальчик/девочка (148/163), среди некоторых образований встречалось различное доминирование по половому признаку. Так, первично-хронический остеомиелит встречался преимущественно у девочек (3:20), в тоже время продуктивный периостит чаще наблюдался у мальчиков (8:1).

Истинные злокачественные неопластические поражения костей черепа были в 28 случаях. В структуре выявленных образований чаще всего была саркома Юинга (21), реже остеосаркома (4), фибросаркома (2), и недифференцированная саркома (1). Вторичное поражение костей при лимфопролиферативных процессах было в 8 случаях, при гистиоцитозе из клеток Лангенгарса (6) и миелосаркоме (2).

После подтверждения злокачественного процесса дети получали лечение согласно протоколу для данных образований (EWING-2008 и EUROMOS). Повторное хирургическое лечение проводилось по результатам проведенной неоадьювантной полихимиотерапии – резекция остаточной опухоли или коррекция деструкции костей черепа или нижней челюсти.

Определенную долю в структуре образований костей у детей занимали доброкачественные опухоли в составе синдромов (34 наблюдения, 10,93% от всех случаев). Чаще всего встречался херувизм (14 человек, 41,2%), который связан с мутацией SH3BP2 и имеет наследственный характер, однако только в одном случае родители знали об этом заболевании у родственников. При данном состоянии в 1,3 раза преобладали девочки (8:6). На втором месте по частоте обнаружения был синдром Горлина-Гольца (8 человек, 23,5%), характеризующийся множественными одонтогенными кистами челюстей. Реже встречалась краниометафизарная дисплазия (5 человек, 14,7%) и синдром Протея (4 человека, 11,8%).

Лучевые методы диагностики занимали основное место в диагностике патологии костей челюстно-лицевой области. Наибольшее диагностическое значение играли компьютерная и магнитно-резонансная томография. Данные методы позволили точно определить локализацию, распространенность и влияние образования на прилегающие структуры, а также наличие кистозной дегенерации, истончение или лизис кортикального слоя кости. Кроме того, при анализе архива данных компьютерной томографии определялась плотность тканей в очаге, а также строились трехмерные изображения черепа с использованием различных масок для пространственной оценки зоны поражения

и планирования оперативного лечения. Первичная оценка компьютерно-томографических изображений осуществлялась при стандартных настройках диапазонов плотности тканей: 1) для костных структур ширина окна 2500HU с центром 480 HU и 2) для мягких тканей – ширина окна 350 HU, центр 35 HU. Шаг исследования составлял 1,25, минимальная толщина среза 0,5 мм и режимом высокой разрешающей способности. Для дополнительной акцентуации зоны поражения проводилось смещение центра и сужение диагностического окна в зависимости от зоны интереса. Трехмерные ортопантограммы для анализа патологии костей не использовались по причине узкого диагностического окна, не позволяющего адекватно оценить структуру мягкие ткани и кости из-за множества артефактов.

Большое внимание уделялось результатам проведенного морфологического исследования. Весь операционный материал, полученный для морфологического исследования, как в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при удалении или биопсии опухолей, так и по месту жительства пациента, направлялся в патологоанатомическое отделение, являющееся общей базой для обоих медицинских учреждений. При условии достоверной верификации диагноза повторное исследование гистологического материала не проводилось. При скудном объеме или поврежденном материале, сделанном по месту жительства, а также при невозможности проведения иммуногистохимического исследования проводилась повторная биопсия в большем объеме.

Хирургическое лечение выполнено у 227 детей (72,9%), объем его зависел от локализации, злокачественности патологического процесса и возраста пациентов. При доброкачественных процессах мы руководствовались функционально-щадящими принципами, позволяющими адекватно и эстетично подойти к зоне интереса. При невозможности или нерациональности проведения хирургического лечения при доброкачественных процессах проводилась терапия антирезоблтивными препаратами (алендроновая кислота, деносуаб). Доза препарата подбиралась индивидуально, с учетом антропометрических показателей. Перед началом и после курса консервативной терапии проводилась оценка качества жизни пациентов на основании адаптированного опросного листа.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

По результатам проведенного исследования обнаружено, что фиброзно-костные поражения у детей имеют сходные характеристики при лучевом и морфологическом исследованиях, что может быть причиной диагностических ошибок. Комплексный анализ клинических данных о пациенте (начиная от подробного анамнеза до этапа выбора метода лечения), результатов лучевых и морфологических исследований позволил успешно решить поставленную задачу, что свидетельствует о необходимости междисциплинарного взаимодействия.

Основным морфологическим субстратом всех фиброзно-костных поражений было присутствие комбинаций в различных соотношениях

патологических оссификатов, кальцификаций, гиперклеточного фибробластического компонента, а также гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток в качестве окружения. Такое строение тканей обуславливает схожую клинико-рентгенологическую картину, т.к. жалобы пациентов не имеют какой-либо определенной специфики при всех типах фиброзно-костных поражений. Анализ данных лучевой диагностики во всех случаях позволяет обнаружить фиброзный компонент, часто с литическими включениями различного объема и кальцификаты, появление которых может быть связано с наличием остеолитического потенциала гигантских многоядерных клеток и повышенной остеобластической функции.

Оценка зон поражения черепа показала, что преобладали гнатические над костями свода. Такое распределение, с одной стороны, связано со спецификой челюстно-лицевого отделения, с другой – с высокой клеточной активностью в челюстях в период сменного прикуса, на который приходился дебют большинства образований ( $10,29 \pm 0,27$  лет). Поражение этой зоны всегда сопровождалось трудностями дифференциальной диагностики, особенно при неопластических и одонтогенных поражениях. Поражение лобной кости занимало третье место по частоте обнаружения. Причиной такого распределения может быть эстетическая значимость данной зоны, что заставляло обращаться за помощью чаще. Кроме этого, частота возникновения может быть обусловлена наличием пазухи, как и в верхней челюсти, развитие и воспалительные процессы в которой может стимулировать диспластические ткани к росту. Скорее всего, этим объясняется превалирование поражений верхней челюсти и лобной кости при ФД и ЮОФ. Поражение при ПХО и ПП только нижней челюсти может быть связано со сменным прикусом, при котором микрофлора рта наиболее агрессивная.

В ходе исследования, даже несмотря на комплексный междисциплинарный подход, ретроспективно 7 диагнозов было изменено в рамках данной группы, так как учитывалась дополнительная оценка данных лучевой диагностики и клинических проявлений (рецидивирующий болевой синдром, характер рентгенологической картины, наличие сопутствующих образований). Частота несоответствия диагнозов при поступлении в стационар, даже после проведенного морфологического и лучевых методов исследований по месту жительства, составила 54,6% (таблица 1).

Таблица 1 – Процент совпадений диагноза при поступлении и гистологического диагноза

Тип поражения	Абс.	%
Воспалительный	8/26	30,8
Диспластический	69/89	77,5
Доброкачественный неопластический	1/13	7,7
Злокачественный неопластический	6/18	33,3
Мягкотканый внутри костный	0/3	0
Одонтогенный	14/24	58,3

Реактивный	14/32	43,8
------------	-------	------

Больше всего ошибок было при доброкачественных неопластических процессах, что, вероятнее всего, связано с тем, что первичным диагнозом в данной группе была фиброзная дисплазия в 32,7%, независимо от типа фиброзно-костного поражения, а 14,3% детей поступали без определенного диагноза. Такая частота ошибочных диагнозов могла быть связана со схожей клинической и рентгенологической картиной исследуемых групп (таблица 2). В большинстве случаев жалобы пациентов не имели какой-либо определенной специфики при всех типах фиброзно-костных поражений, в том числе при саркомах на начальных этапах. Тем не менее, основной жалобой было наличие костной деформации. Наличие в анамнезе сочетания жалоб на боли, отек и рецидивирующее течение было характерно для воспалительных и злокачественных заболеваний. Диспластические поражения, кроме деформации, сопровождались либо неспецифическими жалобами, либо протекали бессимптомно. Реактивные, наоборот, часто имели клинические проявления воспалительного процесса без болевого синдрома, при этом деформация пораженной зоны встречалась реже среди других симптомов. Для ФД (13%), ПП (30%) и сарком (10,3%) была обнаружена связь с травмой, хотя статистическую значимость для этого факта и не удалось обнаружить.

Таблица 2 – Значимости клинической картины (симптоматика, количество/вероятность признака)

Симптоматика	Воспал.	Диспл.	Добр. неопл.	Зло. неопл.	Мягкотк.	Одонт.	Реакт.
Деформация	22 (13,6%)	80 (49,4%)	14 (8,6%)	4 (2,5%)	3 (1,9%)	1 (38,0%)	26 (16,0%)
Боль	20 (55,6%)	9 (25,0%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)
Бессимптомное	1 (7,7%)	6 (46,2%)	1 (7,7%)		1 (7,7%)	4 (30,8%)	
Рецидивирующее течение	19 (67,9%)	1 (3,6%)		2 (7,1%)			6 (21,4%)
Отек	9 (90,0%)			1 (10,0%)			
Воспаление	2 (15,4%)	1 (7,7%)		1 (7,7%)			9 (69,2%)
Неспецифические жалобы		23 (53,5%)	6 (14,0%)	7 (16,3%)			7 (16,3%)

Анализ возраста дебюта заболевания показал, что для большинства поражений костей черепа средний возраст был  $8,6 \pm 0,26$  лет. Ранний дебют был характерен только для ряда заболеваний, таких как гистиоцитоз из клеток Лангенгарса и херувизм, и составил  $5,3 \pm 1,06$  лет ( $p=0,0001$   $\alpha=0,05$ ) (рисунок 2).

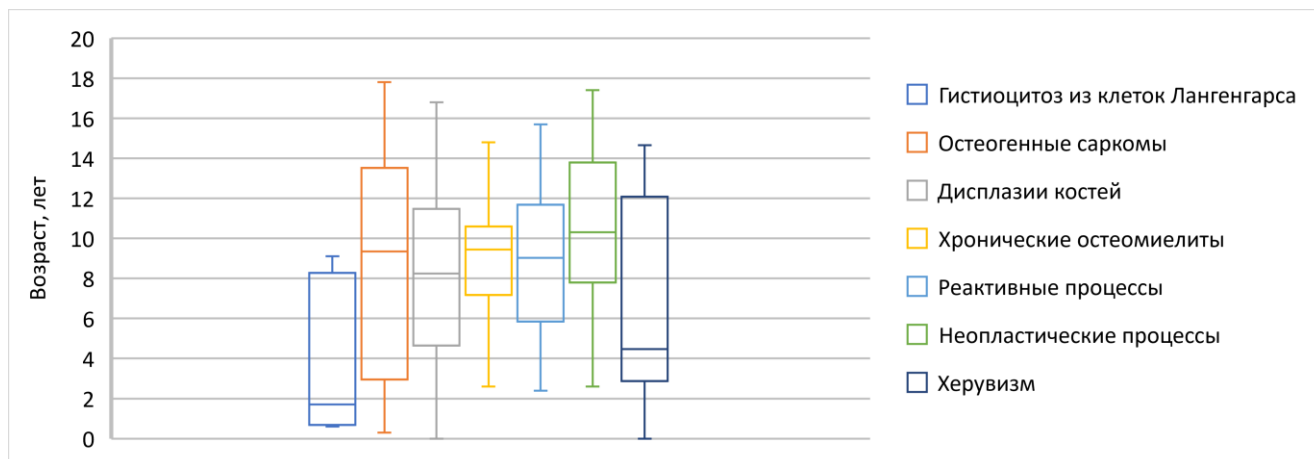


Рисунок 2 – Возрастное распределение в зависимости от типа поражения

Несмотря на близкий средний возраст дебюта у большинства ФКП среди неопластических процессов, были различия. При разных формах ЮОФ возраст дебюта статистически отличался (ЮПОФ  $7,03 \pm 2,8$  и ЮТОФ  $8,8 \pm 0,91$  лет,  $p \leq 0,01$  ( $\alpha=0,01$ )). Такое разделение соответствует данным литературных источников, однако, если возрастной дебют для ЮТОФ полностью соответствует результатам исследований, то случаи ЮПОФ в нашем наблюдении имели ранний дебют, не характерный для данной формы [Urs A.V. et. al., 2016].

Кроме возрастного аспекта, для ряда заболеваний было важно половое доминирование. Так для АКК, АВМ и ПХО чаще превалировал женский пол, а для продуктивного периостита – мальчики. При этом среди этих состояний дебют хронических воспалительных процессов в костях был раньше –  $10,49 \pm 0,25$  ( $p \leq 0,001$ ,  $\alpha=0,05$ ), но не отличался внутри группы ( $8,5 \pm 0,58$  лет).

При сравнении возраста поступления между группами отмечена статистически значимая разница с злокачественными неопластическими процессами и мягкоткаными поражениями костей черепа, что является фактором риска обнаружения подозрительных очагов в костях у детей до 7 лет (таблица 3).

Таблица 3 – Средний возраст лечения пациентов в зависимости от типа поражения

Тип поражения	Возраст
Воспалительный	$10,6 \pm 4,2^{3,M}$
Диспластический	$10,3 \pm 3,9^{3,M}$
Доброкачественный неопластический	$11,9 \pm 3,4^{3,M}$
Злокачественный неопластический	$7,4 \pm 5,1$
Мягкотканый	$5,7 \pm 4,6$
Одонтогенный	$11,4 \pm 3,8^{3,M}$
Реактивный	$9,5 \pm 4,4$
p	$<0,001$

Примечание: 3 – статистически значимая разница с злокачественными неопластическими поражениями; М – статистически значимая разница с мягкотканым типом поражения.

Анализ длительности и характера жалобы показал, что для воспалительных процессов характерно рецидивирующее течение, а для одонтогенных и диспластических – стойкое нарастание деформации, как правило, без наличия сопутствующих нарушений (таблица 4). В остальных случаях характер клинических проявлений был непостоянный, однако превалировали перманентные жалобы над рецидивирующими, т.к. для доброкачественных неопластических, реактивных и диспластических процессов болевой синдром в костях был не характерен. При злокачественных и воспалительных процессах, наоборот, боль и лихорадка часто присутствовали, в связи с чем клиническая картина их была очень похожа. Тем не менее статистической значимости этих признаков для злокачественных процессов обнаружено не было.

Таблица 4 – Характер жалоб, в зависимости от типа поражения

Характер жалоб	Перманентные		Рецидивирующие		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Воспалительный	13	37,1	22	62,9	<0,001
Диспластический	113	96,6	4	3,4	<0,001
Доброкачественный неопластический	26	96,3	1	3,7	0,140
Злокачественные неопластические	33	91,7	3	8,3	0,352
Мягкотканый	9	100	0	0	0,315
Одонтогенный	36	100	0	0	0,008
Реактивный	37	86,0	6	14,0	0,404
Всего	267	88,1	36	11,9	

При сравнении времени между дебютом заболевания и госпитализацией (рисунок 3) были обнаружены статистически значимые различия в зависимости от типа поражения ( $p=0,0001$ ). Обращало на себя внимание наличие пациентов с крайне высоким промежутком (до 15 лет) во всех изученных группах. Наибольшие значения обнаружены в группе с диспластическим типом поражения – 1,5 (0,5–3,48) лет, что было значимо выше, чем при воспалительном типе поражения – 0,5 (0,3–1,3) лет ( $p=0,045$ ), злокачественных новообразованиях – 0,2 (0,1–0,8) лет ( $p=0,0001$ ) и мягкотканом внутрикостном типе поражения – 0,2 (0,1–0,65) лет ( $p=0,021$ ).

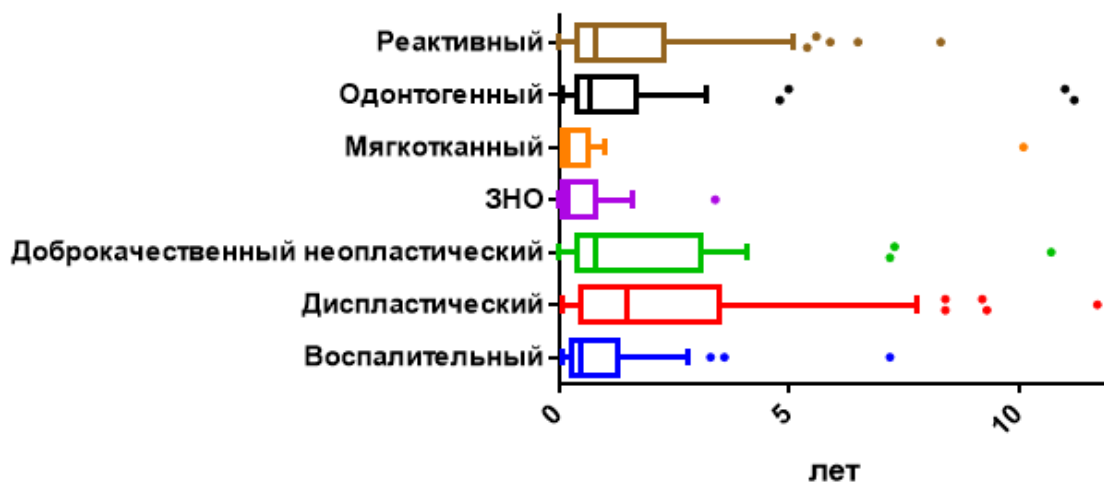


Рисунок 3 – Срок от дебюта заболевания до поступления в стационар

Анализ времени от появления первых жалоб до обращения за помощью изолированно в группе фиброзно-костных поражений показал, что, за исключением злокачественных и воспалительных процессов, отмечался медленный рост образований, что послужило причиной удлинения сроков до поступления ( $p=0,05$ ) (таблица 5). При саркомах средний период от появления первых признаков до обращения в стационар составил  $0,54 \pm 0,13$  лет против первично-хронического остеомиелита  $1,6 \pm 0,53$  лет, с которым они похожи клинически (боли, отек, лихорадка). В этом случае критичным был более длительный срок течения заболевания ( $p=0,011$ ,  $\alpha=0,05$ ) указывающий на воспалительный характер. Тем не менее, в дебюте эти заболевания идентичны. По этой причине данный фактор имеет важное значение при проведении первичной дифференциальной диагностики, учитывая то, что при лучевой диагностике периостальная реакция встречается в обоих случаях.

Таблица 5 – Множественные сравнения периода от момента обнаружения до обращения в клинику (критерий Зигеля-Тьюки)

(I) Вид	(J) Вид	(I-J)-я разность средних	Станд. ошибка	Знач.	95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Воспалительные процессы	Дисплазии	-1,9059*	0,59732	0,014	-3,5501	-0,2617
Дисплазии	Воспалительные процессы	1,9059*	0,59732	0,014	0,2617	3,5501
	Злокачественные неоплазии	2,0642*	0,50612	0,001	0,6711	3,4574
Злокачественные неоплазии	Дисплазии	-2,0642*	0,50612	0,001	-3,4574	-0,6711

Примечание: основанные на наблюдаемых средних. Член, содержащий ошибку – средний квадрат (ошибка) = 6,038; \* разность средних значима на уровне 0,05.



Учитывая федеральный статус медицинских организаций, в которых проводилось исследование, проведена оценка влияния удаленности проживания пациентов от городов. Проведенный анализ позволил подтвердить статистически значимое ( $p=0,015$ ) удлинение срока от момента появления первых признаков заболевания до обращения в стационар за помощью, что может свидетельствовать либо о низкой организации помощи на местах, либо о сложности с логистикой таких пациентов в такие крупные федеральные центры, как Российская детская клиническая больница и НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева (рисунок 4).

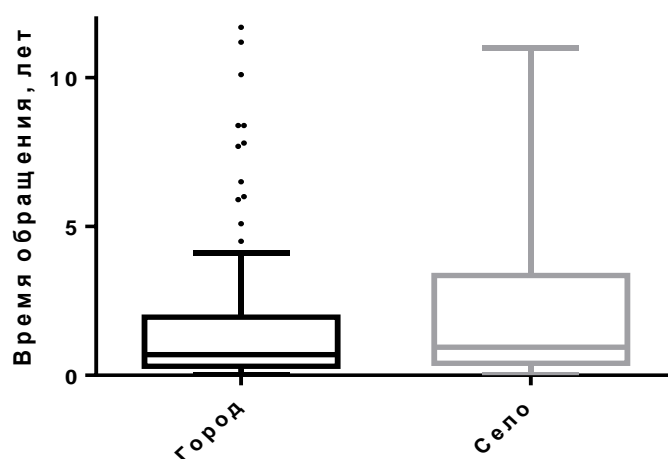


Рисунок 4 – График времени обращения в зависимости от места проживания

Таким образом, анализ клинических особенностей проявлений образований костей черепа у детей позволил выделить ряд факторов характерных для определенных групп. Хронические остеомиелиты поражают только нижнюю челюсть с рецидивирующим течением, а диспластические, наиболее большая группа, – верхнюю челюсть и лобную кость с перманентным характером жалоб. Тем не менее, отмечается высокий процент расхождения диагнозов в этих группах при первичном поступлении, что не позволяет изолированно использовать эти факторы для диагностики.

### Лучевая диагностика

Основной первичный инструмент диагностики костных образований черепа во всех случаях была мультиспиральная компьютерная томография, которая позволяет адекватно оценить структуру и протяженность очага поражения, а также виртуально спланировать хирургическое лечение. Анализ данных лучевой диагностики во всех случаях позволил обнаружить фиброзный компонент с литическими включениями различного объема, что может быть связано с наличием остеолитического потенциала гигантских многоядерных клеток, а единичные кальцификаты компенсаторная повышенная остеобластическая функция.

Оценка рентгенологической картины у детей, первично поступавших с

диагнозом «фиброзная дисплазия» и с последующей сменой или подтверждением этого диагноза, показал, что для воспалительных процессов был характерен кистозный тип, а для доброкачественных неопластических – педжетоидный (таблица 6). Для истинной фиброзной дисплазии преобладал педжетоидный тип, однако отмечался полиморфизм в зависимости от возраста пациентов (склеротический тип –  $12,74 \pm 1,35$  лет, кистозный –  $11,15 \pm 0,57$  и педжетоидный –  $10,7 \pm 0,71$ ,  $p=0,16$   $\alpha=0,05$ ), что указывает на течение процессов созревания в патологическом очаге. Появление кист может быть связано как с ростом в зоне поражения, так и с возможными кровоизлияниями из-за травм.

Таблица 6 – Тип рентгенологической картины в зависимости от типа поражения

Тип поражения	Кистозный		Педжетоидный		Склеротический		Всего	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Воспалительный	42	100	0	0	0	0	42	<0,001
Диспластический	3	5,1	48	81,4	8	13,5	59	<0,001
Доброкачественный неопластический	0	0	0	100	1	0	1	0,088
Всего	45	44,1	48	47,1%	9	8,8	102	
p	<0,001		<0,001		0,002			

Анализ средней плотности зон поражения при злокачественных неопластических процессах (саркомы) показал резкое снижение плотности тканей ( $261 \pm 174$  НУ) за счет наличия мягкотканого компонента. Доброкачественные диспластические и воспалительные поражения, описанные выше, напротив, характеризовались преобладанием остеоида и выше плотностью тканей ( $512,3 \pm 207,6$  НУ,  $p=0,35$   $\alpha=0,05$ ). Тем не менее, данные различия не являются статистически значимыми. Подобная рентгенологическая картина встречалась при реактивных процессах и лимфопролиферативных заболеваниях, где разница средних плотностей тканей была  $77 \pm 9,1$  НУ и  $61 \pm 25,6$  НУ ( $p=0,53$   $\alpha=0,05$ ) и также не имела статистической значимости. Однако эти данные применимы для дифференциальной диагностики внутри всей группы фиброзно-костных поражений ( $p=0,035$   $\alpha=0,05$ ), позволяя сузить круг предполагаемых диагнозов.

Оценка предрасположенности зон поражения позволила обнаружить, что поражение лобной кости при фиброзной дисплазии встречается значительно чаще, чем при других заболеваниях ( $OR_{ФД} = 2,05$ , ДИ =  $1,36-3,07$ ,  $p=0,003$ ,  $\alpha=0,05$ ). Двухчелюстное субтотальное и тотальное поражение характерно для такой синдромальной патологии, как херувизм и синдром Горлина-Гольца ( $OR_{Х} = 14,63$   $p=0,004$  и  $OR_{ГГ} = 7,28$   $p<0,001$ ,  $\alpha=0,05$ ). Однако изолированное поражение челюстей, несмотря на преобладание фиброзной дисплазии в верхней челюсти ( $OR_{МФД} = 1,91$ , ДИ =  $1,38-2,64$ ,  $p<0,001$ ,  $\alpha=0,05$ ), является полиморфным, не позволяя выделить предрасположенность каких-то заболеваний к поражению данной зоны. Множественные поражения встречаются при диспластических

процессах (полиоссальная фиброзная дисплазия и краниометафизарная дисплазия,  $OR_{\text{ПФД+КД}} = 11,23$ ,  $p < 0,001$ ,  $\alpha = 0,05$ ) и неопластических процессах (саркомы, ювенильная оссифицирующая фиброма, гистиоцитоз  $OR_{\text{НЕОПЛАСТ}} = 1,78$ ,  $p = 0,189$ ,  $\alpha = 0,05$ ). Однако в последнем случае, т.к. эти заболевания встречаются и в монолокализациях, достоверность низкая. Тем не менее, дифференциальный диагноз при множественных поражениях черепа должен проводиться между этими заболеваниями с учетом динамики развития, которая при диспластических поражениях ниже ( $p = 0,017$ ,  $\alpha = 0,05$ ).

Анализ таких рентгенологических признаков, как связь с зубом, показал, что обнаружение связи зуба с патологическим очагом было патогномичным признаком для одонтогенных образований (таблица 7). Однако данный признак встречался и при хронических остеомиелитах, что может быть обусловлено одонтогенной причиной начала данного заболевания и не встречался при других фиброзно-костных поражениях.

Таблица 7 – Связь с зубом

Связь с зубом	Да		Нет		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Воспалительный	7(16,3%)	20,6	27(17,0%)	79,4	0,400
Диспластический	0	0	63(39,6%)	100	<0,001
Доброкачественный неопластический	0	0	16(10,1%)	100	0,010
Злокачественный неопластический	0	0	19(11,9%)	100	0,004
Мягкотканый внутрикостный	-	-	-	-	-
Одонтогенный	36 (83,7%)	100	0	0	<0,001
Реактивный	0	0	34 (21,4%)	100	<0,001
Всего	50	23,9	159	76,1	

Кроме связи с зубом, для первично-хронического остеомиелита было характерно расширение нижнечелюстного канала ( $p < 0,001$ ) при сохранении его положения, в отличие от фиброзной дисплазии, где нижнечелюстной канал смещался в зависимости от расположения узла и компрессии им, при этом не изменялась его ширина (таблица 8).

Таблица 8 – Ширина нижнечелюстного канала, мм

Тип поражения	Ширина нижнечелюстного канала, мм
Воспалительный	$3,1 \pm 0,5$
Диспластический	$2,3 \pm 0,3^B$
Доброкачественный неопластический	$2,2 \pm 0,3^B$
Злокачественный неопластический	$2,6 \pm 0,4$
Мягкотканый	$2,0 \pm 0,5^B$
Одонтогенный	$2,5 \pm 0,4^B$
Реактивный	$2,3 \pm 0,7^B$
p	<0,001

Примечание: В – статистически значимая разница с воспалительным типом поражения.

Тип склероза в очаге поражения также имел значение. Характерные

изменения удалось обнаружить при воспалительных и доброкачественных неопластических процессах (таблица 9). Для доброкачественных неопластических процессов было характерно два типа проявлений: тотальный склероз патогномичный для остеомы и наличие краевого склероза – ювенильная оссифицирующая фиброма. Кроме того, при ЮОФ поражения всегда были округлые, в отличие от ФД с размытыми границами. В целом, как для ФД, так и других диспластических поражений был характерен полиморфизм склеротического компонента в очаге поражения, что не позволяло выделить ведущий признак, несмотря на характерную картину «матового стекла».

Таблица 9 – Связь характера склероза с типом процесса

	Восп.	Диспл.	Добр. неопл.	Зло. неопл.	Одонт.	Реакт.
Диффузные включения	35 (81,4%)	8 (18,6%)				
Диффузный		5 (62,5%)	1 (12,5%)			2 (25%)
Единичные крупные		1 (100%)				
Края			14 (93,3%)		1 (6,7%)	
Нет		43 (46,7%)		8 (8,7%)		41 (44,6%)
Тотальный			12 (100%)			
Точечный		46 (100%)				

Сложности дифференциальной диагностики были при краевом склерозе образований в челюстях, что требовало проведения дифференциальной диагностики с одонтогенными образованиями, в первую очередь, с синдромом Горлина-Гольца и амелобластомой. В отличие от последней, возраст дебюта при ЮОФ был ниже ( $8,8 \pm 0,91$  против  $11,87 \pm 1,09$ ,  $p=0,04$ , при  $\alpha=0,05$ ). Как и при поражении синоназальной области ЮОФ, поражение челюстей также характеризовалось наличием плотного склеротического края, который практически не встречается при одонтогенных поражениях. Кроме того, для амелобластомы характерно поражение угла нижней челюсти, а при ЮТОФ поражения преимущественно локализовались в теле нижней челюсти. Однако ЮТОФ, располагаясь в челюстях, может включать в себя зубы, симулируя одонтогенную природу. При поражении верхней челюсти, в отличие от одонтогенных образований, которые, заполняя верхнечелюстную пазуху, вызывают негрубую деформацию, ЮТОФ, как правило, характеризовалось бурным ростом. Кроме того, гигантские кисты могут встречаться при синдроме Горлина-Гольца, для которого характерно обызвествление серпа головного мозга. Таким образом, сочетание кист, зуба и краевого склероза хоть и не всегда позволяло провести дифференциальную диагностику, но сужало круг предполагаемых диагнозов.

Тем не менее ряд заболеваний представлял трудности при лучевой диагностике. Так, АКК и АВМ костей часто не имели характерных изменений, которые позволили бы заподозрить истинный характер заболевания до

проведения оперативного лечения, особенно учитывая крайнюю редкость этих заболеваний в челюстно-лицевой области. С другой стороны, обнаружены характерные признаки при построении трехмерных моделей, облегчающие постановку правильного диагноза – использование масок и диагностического окна 80-800 НУ для ФД, симптом «растворения» для продуктивного периостита и дилатация нижнечелюстного канала.

Таким образом, рентгенологическая картина отличается полиморфизмом, особенно при диспластических процессах, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики. Тем не менее характер отложения остеоида (диффузный, тотальный, краевой) указывает на неопластические и реактивные процессы, которые больше склонны к рецидивированию и имеют выше скорость развития деформации, в отличие от диспластических процессов.

### **Морфологическая диагностика**

Основным морфологическим субстратом всех фиброзно-костных поражений было наличие комбинаций в различных соотношениях патологических оссификатов, кальцификаций, гиперклеточного фибробластического компонента, а также гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток в качестве окружения. По этой причине изолированная оценка гистологической картины не всегда позволяла поставить правильный диагноз из-за общности морфологической картины. Примером этому является ретроспективная смена диагнозов с фиброзной дисплазии на ювенильную оссифицирующую фиброму. Тем не менее, проведение молекулярного цитогенетического анализа с определением характерных мутаций часто позволяло подтвердить диагноз.

При гистологическом исследовании ФД состояла из двух типов клеток – костного (хаотичные трабекулярные клетки, не окруженные остеобластами) и фиброзного (веретеновидные клетки). Во всех случаях при иммуногистохимическом анализе MDM2 и CDK4 были отрицательные, что позволяло провести дифференциальную диагностику с саркомами. В удаленных препаратах часто описывалось сочетание «молодых» и «старых» зон (отсутствуют остеобласты), по соотношению которых определялась зрелость очага. Ключевым анализом было определение мутации гена GNAS1 для подтверждения диагноза. Без проведения подобного диагноза схожую картину имели ПХО и АВМ костей. При артериовенозных мальформациях подобная картина могла быть связана с ишемизацией зоны поражения на фоне высокоскоростного кровотока в ней, что приводило к появлению множественных очагов фиброзной ткани.

При морфологическом исследовании ЦГРГ обнаруживался веретенклеточный компонент с низкой митотической активностью, наличием скоплений гигантских многоядерных клеток вокруг очагов кровоизлияний, без атипии. Тем не менее специфических цитогенетических аномалий не обнаружено, что затрудняло дифференциальную диагностику, особенно с АКК, т.к. эти

новообразования практически не различимы при лучевой диагностике и морфологическом исследовании, что подтверждалось 2 случаями биопсии, проведенной по месту жительства. По этой причине, эти заболевания долгое время синонимировались [Cannon J.S. et al., 1980]. Однако в 2014 году Narasimhan P. обнаружил перестройку USP6 гена при АКК, что позволило при цитогенетическом анализе отличать эти заболевания [Agaram N.P. et al., 2014]. По нашим данным, трудности диагностики также связаны с тем, что АКК встречаются в той же возрастной группе, что и ЦРГ и ЮОФ ( $8,97 \pm 1,17$  против  $9,01 \pm 0,99$  и  $8,46 \pm 0,88$ ,  $p \geq 0,05$ ,  $\alpha = 0,05$ ), локализуясь в горизонтальной ветви или подбородке, имеют четкие границы, как и ЮОФ (окружены так называемым «ободком»), но веретеночлесточный компонент не экспрессирует G34W. Однако проведение статистического сравнения между этими заболеваниями для поиска дополнительных критериев не проводилось по причине малочисленности пациентов с аневризмальной костной кистой.

Морфологическая диагностика ЮОФ в отрыве от данных лучевой диагностики часто приводила к постановке первичного диагноза ФД (6 из 14, 42,8%). Это связано с тем, что морфологическая картина схожа и дифференциальная диагностика возможна только путем определения мутации гена GNAS1, который не всегда возможен. Мультикистозный характер поражения по данным компьютерной томографии, а также наличие гигантских многоядерных клеток в биоптате в 3 случаях расценивался как ЦРГ.

Таким образом, изолированная оценка морфологической картины не всегда позволяла поставить правильный диагноз, от которого зависит прогноз и подход к лечению. Во всех случаях пересмотр блоков заливки или описание результатов биопсии проводилось совместно с заведующим отделения патологической анатомии с оценкой лучевых методов диагностики, что позволило снизить риск ошибки.

### **Дифференциально-диагностический алгоритм**

Совокупность обнаруженных рентгенологических особенностей позволила сформировать первичный дифференциально-диагностический алгоритм поиска, включающий также особенности клинических жалоб, играющие важное диагностическое значение (рисунок 5). В данном алгоритме на конечных ветвях указаны патогномичные мутации, которые можно обнаружить при наличии блоков заливки на момент поступления в стационар и возможности пересмотра препаратов, либо после выполнения биопсии.

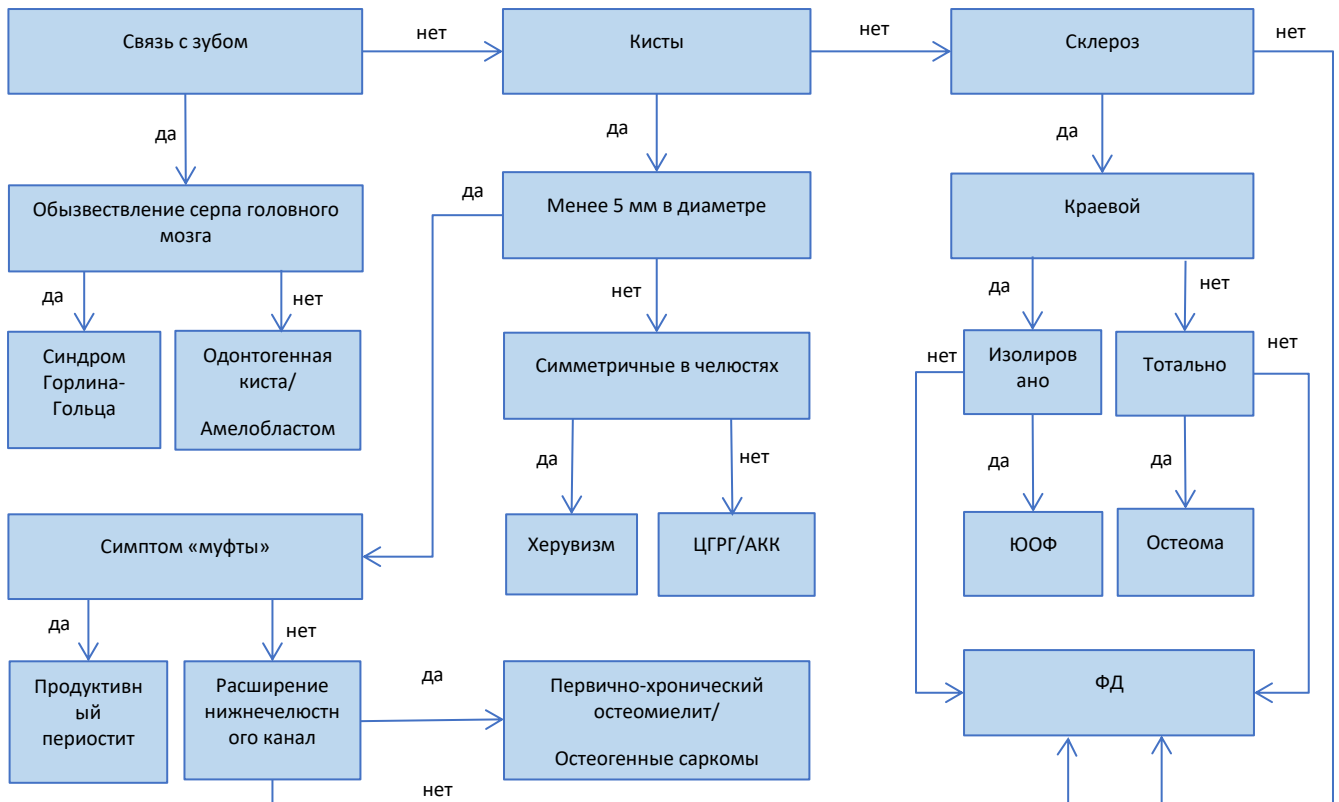


Рисунок 5 – Дифференциально-диагностический алгоритм при выявлении симптома «матового стекла» при лучевой диагностике

Не менее важным являются и особенности интраоперационной картины. Если для фиброзной дисплазии был характерен синюшно-фиолетовый оттенок пораженной кости с размытыми краями, а при попытке кюретажа ткани имели плотность, сопоставимую с мокрым сахаром («сахарная косточка»), то при одонтогенных образованиях и некоторых случаях ЮОФ отмечался солидный характер поражения с наличием капсулы или капсулоподобной границей. Данный факт позволяет интраоперационно исключить ФД, а при возможности радикально убрать капсулу и обработать ложе опухоли аргоном – рассчитывать на успех в лечении, не прибегая к обширным резекциям и реконструкциям. Тем не менее, в течение 1 года при ЮОФ необходим контроль, т.к. возможен рецидив, который, по данным ряда авторов, составляет не менее 30% (у нас был у 1 из 3 пациентов), которым проведено подобное лечение [Eversole R. et al., 2008]. Схожая интраоперационная картина с ФД была при воспалительных процессах, за исключением чередования зон склероза при ПХО и отдельных легко отделяемых от нижней челюсти, но имеющий грубое прирастание к надкостнице фиброзных масс при продуктивном периостите.

Для ЦГРГ, в отличие от херувизма, был характерен солитарно-железистый характер с четкими изъеденными границами. При херувизме очаги, как правило, были меньше по диаметру, однако сливались в единую полость. Кроме того, клинически для ЦГРГ было характерно наличие синюшности слизистой над очагом поражения, часто с потерей зубов в этой зоне, в отличие от херувизма.

Такое поведение значительно реже встречалось при одонтогенных и сосудистых образованиях и не было при других фиброзно-костных поражениях. При лучевой диагностике наличие мультикистозных литических округлых образований, смещающих зубы, отличало от унилокулярных поражений при ЮОФ. В отличие от амелобластомы, которая часто встречается в углу нижней челюсти, поражения ЦГРГ тяготели к центральным отделам челюстей ( $p \leq 0,05$ ,  $\alpha = 0,05$ ). При одонтогенных образованиях, в т.ч. множественных (синдром Горлина-Гольца), практически всегда можно было проследить наличие зачатка зуба в каждой кисте. Кроме того, для ЦГРГ было не характерно нарушение прикуса, описанное в литературе [Santos-Briz A. et al., 2003]. Также этот признак был не характерен для одонтогенных и доброкачественных неоплазий, с которыми проводилась дифференциальная диагностика (таблица 10). Для злокачественных процессов, наоборот, было характерно нарушение прикуса, как и для диспластических процессов (в первую очередь для ФД), что было важным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим от ЦГРГ (реактивный процесс).

Таблица 10 – Нарушение прикуса при костных гнатических образованиях

Нарушение прикуса	Да		Нет		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Воспалительный	0	0	35	100	<0,001
Диспластический	37	71,2	15	28,8	<0,001
Доброкачественные неоплазии	5	27,8	13	72,2	0,277
Злокачественные неоплазии	12	63,2	7	36,8	0,014
Мягкотканый	-	-	-	-	-
Одонтогенный	12	33,3	24	66,7	0,375
Реактивный	6	17,6	28	82,4	0,007
Всего	72	37,1	122	62,9	

Несмотря на сложности при лучевой диагностике АКК, отмечалась характерная интраоперационная картина – костная полость без выстилки и солидного компонента, в отличие от ЮОФ, ЦГРГ или одонтогенных кист. Таким образом, диагноз аневризмальной костной кисты удавалось поставить только после сопоставления данных интраоперационной картины, морфологического и рентгенологического исследования.

Чрезвычайная редкость некоторых заболеваний часто приводила к ошибкам при постановке правильного диагноза, особенно если есть множество терминов для описания одного состояния. В первую очередь, это относится к ПХО, который носит асептический характер воспаления, а потому часто считается остеомиелитом на фоне фиброзной дисплазии [Beretta-Piccoli V.C. et al., 2000]. Тем не менее, ни у одного ребенка с ФД, как при полиоссальной, так и монооссальной форме, развитие остеомиелита мы не наблюдали. Совокупность клинических дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить от других фиброзно-костных, воспалительных и редких поражений челюстей, сведена нами в таблицу ниже (таблица 11).



Таблица 11 – Дифференциально-диагностические критерии ПХО с другими костными поражениями

	ПХО	Бактериальный остеомиелит	Саркомы	Херувизм	МФД	ПФД	Синдром Горлина- Гольца
Множественный очаги	-/++	–	+	+	+	+++	+
Боль	++++	++++	++++	++	–	–	–
Лихорадка	+	+++	-/+	–	–	–	–
Вовлечение мышц	+	–	-/+	–	–	–	–
Вовлечение суставов	+	++	–	–	–	–	–
Вздутие кости	+++	-/+	++	++++	+	+++	+
Вовлечение почек	+	–	-/+	–	–	–	–
Гепатоспленомегалия	–	–	+	–	–	–	–
Ранний возраст дебюта	-/+	+	-/+	–	-/+	+	–
Увеличение СОЭ/ЦРБ	+	+++	-/+	–	–	–	–
Лейкоцитоз	-/+	+++	-/+	–	–	–	–

Таким образом, только сопоставление клинических проявлений, рентгенологических особенностей и определение характерных мутаций позволяет точно поставить диагноз и выбрать оптимальный метод лечения.

### **Классификация**

В связи с близостью клинико-рентгенологических и морфологических проявлений нам кажется адекватным включение таких неопластических процессов, как АКК, ЦГРГ, херувизм и АВМ костей, в группу ФКП, т. к. их дифференциальная диагностика часто трудна, а встречаемость заболеваний у детей крайне низкая. Кроме того, учитывая их реактивный характер, обуславливающий наличие многоядерных гигантских клеток, необходимо выделить их в отдельную подгруппу. Такие образования, как ювенильная оссифицирующая фиброма, несмотря на доброкачественный характер, имеют схожие риски рецидива с истинными неопластическими процессами, преимущественно поражающими челюсти, должны рассматриваться в группе неопластических процессов.

Таким образом, классификация ФКП черепа у детей должна быть модифицирована. С учетом полученных данных предлагаем следующую классификацию у детей:

#### ***I. Дисплазия костей***

1. Фиброзная дисплазия (монооссальная и полиоссальная форма)
2. Краниотубулярные дисплазии (краниометафизарная, краниодиафизарная дисплазия и др.)
3. Сегментарная одонтомаксиллярная дисплазия

#### ***II. Воспалительные процессы***

1. Первично-хронический остеомиелит

2. Проллиферирующий периостит

### **III. Реактивные поражения (вторичные фиброзно-костные поражения)**

1. Центральная гигантоклеточная репаративная гранулема, в т.ч. херувизм
2. Аневризмальная костная киста
3. Артериовенозная мальформация костей черепа

### **IV. Доброкачественные неопластические поражения**

1. Ювенильная оссифицирующая фиброма (трабекулярный и псаммоматоидный тип), в т.ч. синдром поражения челюстей с гиперпаратиреоидизмом
2. Гигантоформная цементома
3. Остеома

### **V. Истинные неопластические поражения (саркомы)**

1. Остеосаркома челюстей
2. Фибросаркома челюстей
3. Саркома Юинга

### **Хирургические методы лечения**

Метод лечения часто зависел от типа поражения с преобладанием хирургических подходов и оперативной активностью на уровне 73,3%. Тем не менее, при возможности проведения консервативной терапии использовался данный метод у детей до полового созревания или в случае невозможности хирургического лечения (нет технических возможностей либо хирургическое лечение повлечет тяжелые инвалидизирующие последствия). Эффект проводимого лечения оценивался по риску развития рецидива. Однако персонифицированный анализ этого показателя не имел статистической значимости, вопреки ожидаемому. В первую очередь это связано с небольшой выборкой детей, которым проводилась изолированно биопсия и наблюдение. Рецидив в одном случае при проведении консервативной терапии послужил причиной проведения оперативного лечения и перемещения пациента в группу комбинированной терапии. Однако преобладающее количество детей с комбинированным подходом получали консервативную терапию в послеоперационном периоде, если объем удаленных опухолевых тканей был субрадикальным.

Тип лечения часто зависел от типа поражения, однако во всех группах преобладали хирургические подходы (рисунок 6). При доброкачественных неопластических поражениях предлагалось лечение только хирургическое, с возможностью сохранения непрерывности пораженной зоны, т.к. возможно спонтанное восстановление резецированной области (метод Колмогорова-Смирнова,  $p=0,006$  для двухсторонней значимости).

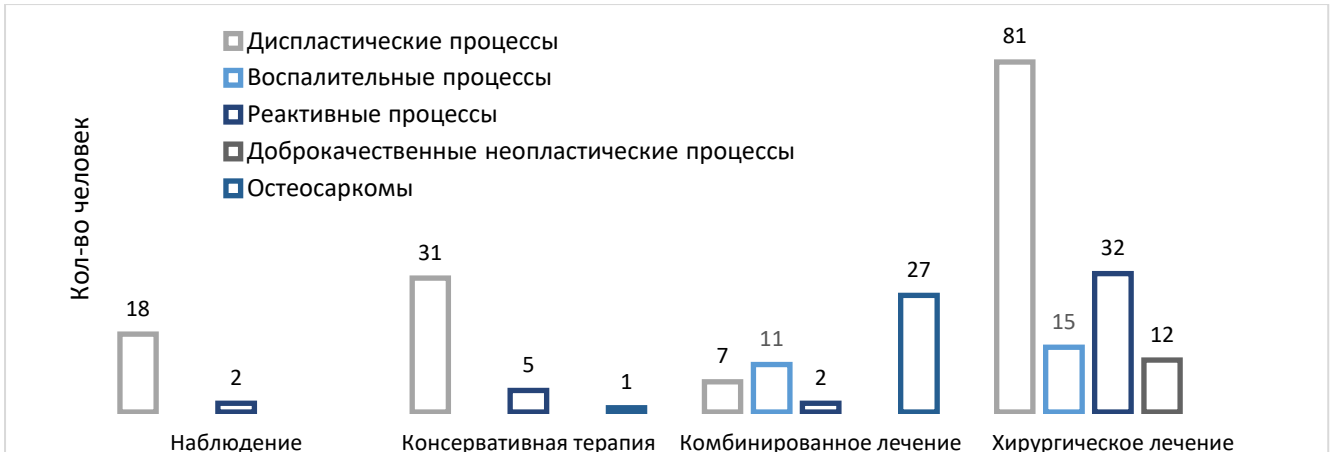


Рисунок 6 – Распределения вида хирургического лечения в зависимости от типа поражения

Тактика лечения также зависела от локализации очага поражения и наличия выраженной деформации (рисунок 7). Эстетически значимые зоны, такие как лобная кость и верхняя челюсть, чаще подвергались хирургическому лечению. При этом показанием к операции было не только удаление образования (17,5%), но и коррекция возникшей или нарастающей деформации (63,7%), которая не зависела от типа ФКП. Хирургическое лечение образования, не имеющего характерных клинических проявлений, проведено только в 4,1% случаев, т.е. в случаях случайной находки при рутинном обследовании по поводу других заболеваний. Однако при обнаружении диспластического очага в костях черепа у детей до полового созревания такие дети переводились на консервативную терапию или под наблюдение.

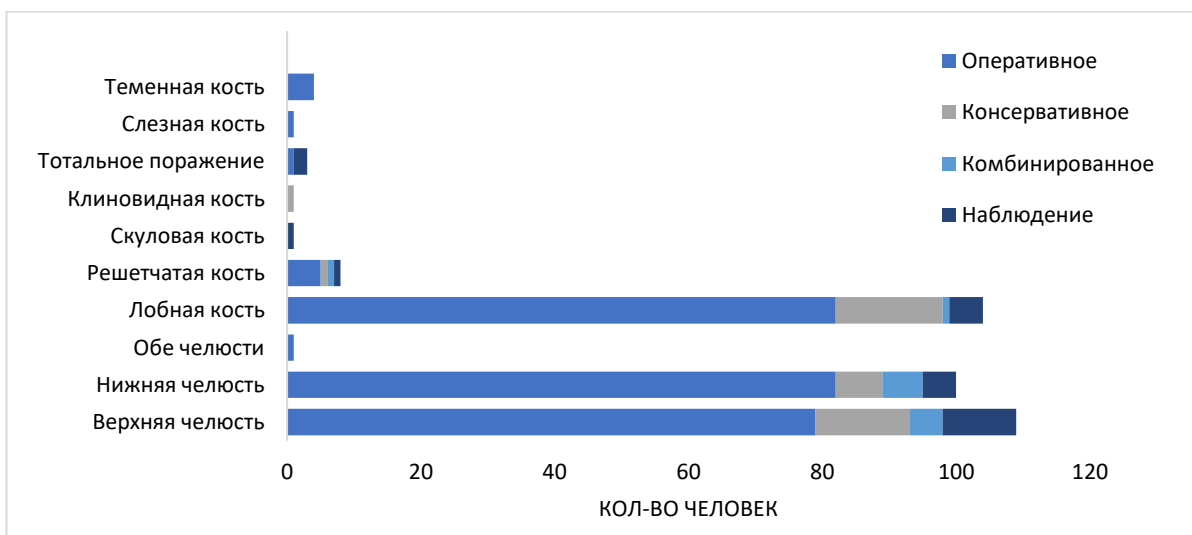


Рисунок 7 – Вид лечения в зависимости от локализации очага поражения

Эффективность хирургического лечения оценивалась по риску развития рецидива или отсроченного роста. Оценка этого показателя при радикальном лечении позволила обнаружить пограничную степень статистической значимости

полученных различий, что свидетельствует о минимальном риске (таблица 12). При этом степень риска уменьшалась пропорционально объему удаляемых интраоперационно тканей. Однако данный анализ был комплексным и не учитывал особенности типа фиброзно-костного процесса.

Таблица 12 – Риск рецидива в зависимости от объема операции

Объем лечения	Радикальное n = 80	Субрадикальное n = 27	Нерадикальное n = 22	p-value*
Рецидив РДКБ	4 (5,0%)	3 (11,1%)	3 (13,6%)	0,068

Примечание: \* тест Кохрана-Мантеля-Хензеля.

Важным аспектом в защиту субрадикальных методов лечения, несмотря на более высокий риск рецидива, была возможность спонтанного восстановления пораженной зоны. Статистическую значимость имел объем удаляемых тканей относительно оставляемой толщины кости. При оставлении более 20% объема неизменной кости полное восстановление происходило в 96% случаев (таблица 13).

Таблица 13 – Корреляции восстановления зоны поражения при резекции с сохранением костного ложа более 20%

		Полное восстановление зоны резекции	Объем сохранения не менее 20% толщины кости
Полное восстановление зоны резекции	Корреляция Пирсона	1	-,505**
	Знач. (2-сторон)		,005
	N	29	29
Объем сохранения до 20% толщины кости	Корреляция Пирсона	-,505**	1
	Знач. (2-сторон)	,005	
	N	29	29

Примечание: \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторон.).

Попытка изолированной оценки влияния гистологического диагноза на частоту рецидива не позволила найти достоверные различия ( $p=0,417$ ), так как проводимое лечение отличалось в зависимости от типа заболевания. По этой причине проанализирована частота рецидива в зависимости от типа лечения при каждом виде гистологического диагноза (таблица 14).

При субрадикальном лечении частота рецидива при злокачественных новообразованиях и неопластических процессах, как и ожидалось, оказалась значительно выше, чем при дисплазии костей и реактивных процессах ( $p=0,003$ ). При нерадикальном лечении высокая частота рецидива, напротив, наблюдалась при дисплазии костей и реактивных процессах ( $p=0,046$ ). Такой показатель для диспластических процессов связан с мнением, что за фиброзной дисплазией можно наблюдать и минимальная хирургическая агрессия не приведет к росту узлов. Тем не менее такой подход может сам спровоцировать рост оставшейся незрелой костной ткани. Риск рецидива для реактивных процессов был актуален только при анализе количества рецидивов в анамнезе, т.к. после проведенного

лечения у нас рецидивов зарегистрировано не было.

Таблица 14 – Зависимость возникновения рецидива между типом поражения и объемом хирургического лечения

Тип образования	Радикальное	Субрадикальное	Нерадикальное	p-value**
Дисплазия костей	2/38 (5,3%)	0/17 (0%)	2/6 (33,3%)	0,017
Злокачественные неоплазии	0/9 (0%)	1/1 (100%)	0/7	-
Лимфопролиферативное заболевание	-	-	0/7	-
Доброкачественные неоплазии	1/8 (12,5%)	2/6 (33,3%)	-	0,176
Реактивный процесс	1/23 (4,3%)	0/5 (0%)	1/2 (50,0%)	
p-value*	0,765	0,003	0,046	

Примечание: \* точный тест Фишера; \*\* тест Кохрана-Мантеля-Хензеля.

В отличие от нерадикального подхода, субрадикальное удаление диспластических тканей в костях не приводит к повышению частоты рецидива по сравнению с радикальным лечением ( $p=0,473$ ). В то же время при нерадикальном лечении частота рецидива возрастает до 33,3% ( $p=0,045$ , по сравнению с радикальным и субрадикальным лечением). При злокачественных новообразованиях единственный рецидив был зарегистрирован при субрадикальном лечении после курса неoadьювантной химиотерапии, что потребовало проведение обширной резекции зоны поражения. При неопластических процессах, в первую очередь ювенильной оссифицирующей фиброме, субрадикальное лечение приводит к повышению частоты рецидива до 50% по сравнению с радикальным лечением (7,1%,  $p=0,176$ ). При этом рецидив возникал в первый год после операции независимо от типа лечения (таблица 15). При остеомах риск рецидива не оценивался по причине его отсутствия в исследуемой группе.

Таблица 15 – Риск рецидива ювенильной оссифицирующей фибромы в зависимости от объема резекции и вида лечения

Рецидив	Да		Нет		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Кюретаж	1	50	1	50	0,176
Резекция	1	7,1	13	92,9	
Всего	2	6,7	15	93,3	

Субрадикальное лечение реактивных процессов не приводило к повышению частоты рецидива по сравнению с радикальным лечением ( $p=1,000$ ). В то же время при нерадикальном подходе частота рецидива возрастает до 50% ( $p=0,131$ , по сравнению с радикальным и субрадикальным лечением). Однако статистически значимых различий не выявлено в связи с малым размером группы нерадикального лечения.

Таким образом, для неопластических и злокачественных процессов любой

этиологии оставление фрагмента опухоли всегда было связано с рецидивом. В отличие от этих заболеваний, при диспластических процессах оставление менее 20% опухолевых тканей не приводило к дальнейшему росту.

Анализ риска рецидива в зависимости от типа лечения показал, что только радикальный подход статистически значимо снижал риск развития рецидива (таблица 16). В остальных случаях тип лечения не влиял на исход, но при проведении кюретажа был наименьший среди остальных подходов. Такой результат мог быть связан с тем, что основная группа детей, которым проводился кюретаж, имели диспластические поражения, имеющие ниже риск рецидива.

Таблица 16 – Риск рецидива в зависимости от вида хирургического лечения

Рецидив	Да		Нет		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Контурная резекция	0	0	1	100	1,000
Кюретаж	3	5,5	52	94,5	0,099
Кюретаж+аргон	0	0	1	100	1,000
Кюретаж+аргон+кенолог	0	0	1	100	1,000
Резекция	0	0	110	100	0,031
Субтотальная резекция	0	0	1	100	1,000
Цистэктомия	0	0	2	100	1,000
Частичная резекция	1	11,1	8	88,9	0,188
Блок резекция	1	9,1	10	90,9	0,226
Всего	5		186		

По совокупности обозначенных выше данных при диспластических процессах, не имеющих функциональные и эстетические нарушения, основной линией терапии было проведение консервативных мероприятий по сдерживанию потенциального роста очагов в периоды активного роста ребенка (рисунок 8). В остальных случаях хирургическое лечение проводилось изолированно или в комбинации с консервативными подходами, снижающими риски рецидива.

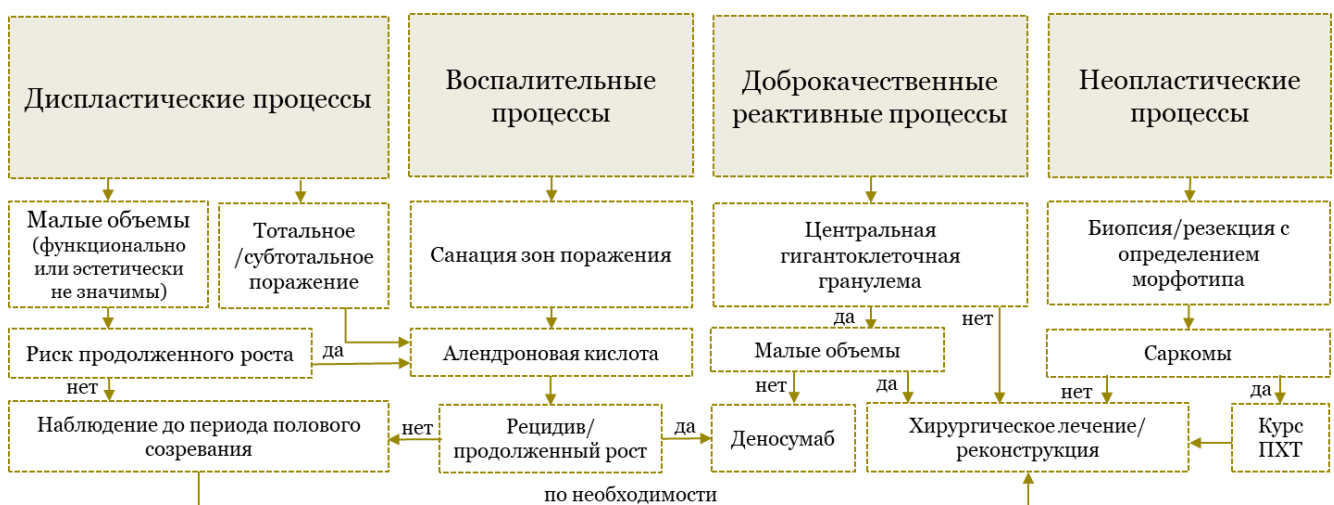


Рисунок 8 – Алгоритм лечения в зависимости от типа поражения

Тем не менее, при развитии грубых деформаций, особенно в эстетически значимых зонах, хирургическое лечение является основным, независимо от возраста возникновения (рисунок 9). Выбор материала для реконструкции во всех случаях зависит от зоны, протяженности поражения и возраста пациента, а не этиологии.

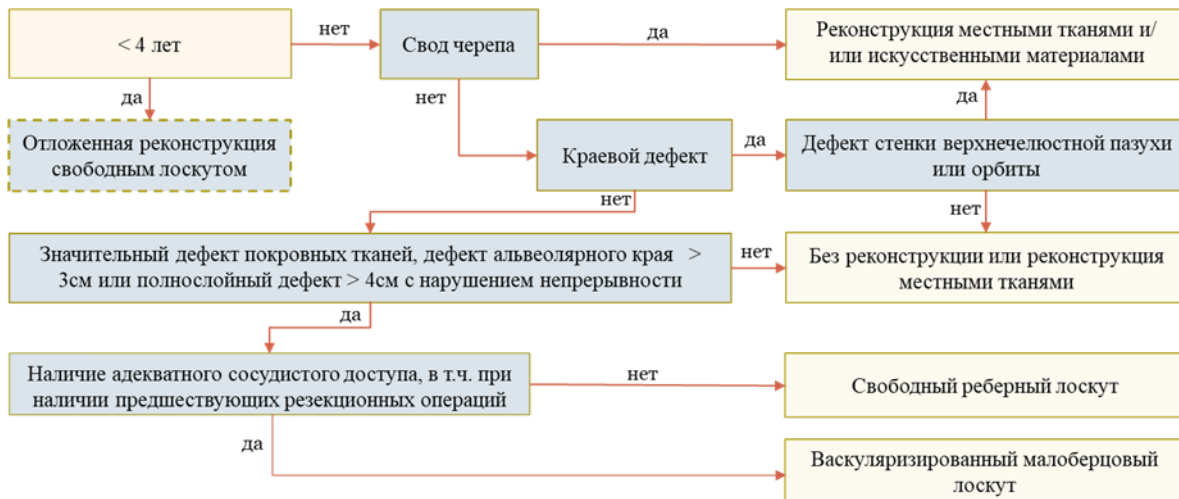


Рисунок 9 – Основной алгоритм выбора метода реконструкции

Таким образом, лечение детей с фиброзно-костными поражениями отличается внутри группы, что, в первую очередь, связано с рисками рецидива или отсроченного роста. При этом важным аспектом было проведение менее агрессивных методов для уменьшения времени реабилитации после операции, там, где это было возможно. В случае проведения резекционных методов лечения, направленных на исправление грубых деформаций или снижение риска рецидива при неопластических процессах, выбор метода реконструкции основывался на локализации и протяженности дефекта, а не на типе фиброзно-костного поражения.

### Консервативные методы лечения

Проведение консервативной или комбинированной терапии рассматривалось только в случае подтвержденного диспластического или воспалительного процесса и херувизма. Во всех случаях использовались остеомоделирующие препараты с оценкой эффекта в виде нарастания плотности тканей в пораженных очагах и отсутствия продолженного роста.

Оценка динамики нарастания костной плотности при фиброзной дисплазии, наиболее крупной группы, получившей консервативную терапию, в зависимости от типа лечения (комбинированное/консервативное/наблюдение) позволила обнаружить эффективность проводимой терапии алендроновой кислотой в сравнении с наблюдением, наиболее распространенным методом у детей до начала полового созревания. Наиболее выраженная динамика в течение первых двух лет от начала терапии, обнаружена при изолированной консервативной

терапии ( $p=0,001$ ). Несмотря на нарастание плотности тканей в опухолевом узле у детей без терапии, данная динамика не имела статистической значимости и обусловлена физиологическим созреванием очагом с возрастом ребенка.

При оценке динамики отмечается нарастание средней плотности как при консервативной, так и при комбинированной терапии, в отличие от группы наблюдения, хотя данные показатели и не являются статистически достоверными, но приближаются к статистическому порогу значимости (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика костной плотности в зависимости от типа проводимого лечения

Костная плотность		До лечения	Через 1 год	Через 2 года	p
Комбинированное лечение (n = 7)	Мин.	197,0 (46,25 – 417,8)	326,0 (205,8 – 426,0)	327,0 (201,3 – 488,8)	0,694
	Средн.	424,5 (281,0 – 545,3)	461,0 (400,3 – 609,0)	544 (442,0 – 773,0)	0,134
	Макс.	621,0 (583,5 – 845,3)	762,5 (608,8 – 882,0)	958,0 (890,5 – 1062,0)	0,019
Консервативное лечение (n = 35)	Мин.	380,0 (270,0 – 469,5)	346,0 (292,0 – 429,0)	384,0 (306,5 – 424,5)	0,597
	Средн.	552,5 (508,5 – 633,8)	585,0 (512,0 – 638,5)	624,0 (550,0 – 669,0)	0,058
	Макс.	715,0 (645,5 – 789,5)	796,0 (711,5 – 875,5)	845,0 (749,0 – 995,0)	0,001
Наблюдение (n = 10)	Мин.	240,0 (123,0 – 373,0)	322,0 (211,0 – 382,0)	221,0 (103,0 – 330,0)	0,630
	Средн.	575,0 (450,0 – 625,0)	633,0 (477,0 – 681,0)	567,0 (407,0 – 673,0)	0,746
	Макс.	720,0 (500,0 – 934,0)	714,0 (670,0 – 1017,0)	759,0 (640,0 – 1013,0)	0,486

При дополнительном анализе обнаружена сильная связь между степенью нарастания плотности в очаге и дозой препарата по окончании терапии с сохранением средней плотности через 2 года и последующим нарастанием максимальной плотности. При этом, достоверных различий при изолированной оценке длительности или дозы препарата получено не было (таблица 18). Однако стоит отметить, что чем выше была доза препарата, тем старше ребенок, т.к. расчет дозы был в расчете на кг массы тела ребенка, которая имеет прямую корреляцию с возрастом.

Таблица 18 – Корреляционный анализ изменения плотности костной ткани за один и два года в зависимости от дозы препарата и продолжительности его приема (произведение)

	Один год лечения			Два года лечения		
	Мин.	Средн.	Макс	Мин.	Средн.	Макс.
r	0,160	0,833*	0,375**	0,049	-0,155	0,660*
p	0,304	<0,001	0,013	0,793	0,380	<0,001

Примечание: \* сильная положительная связь; \*\* средняя положительная связь.

Таким образом, использование антирезорбтивных препаратов позволило



ускорить «созревание» очагов поражения за счет увеличения высокоплотных включений ( $p \leq 0,05$ ,  $\alpha = 0,05$ ), при условии контроля уровня витамина Д в крови и при приеме его в адекватной дозе, что отражалось на улучшении самочувствия детей. Для адекватной оценки общего состояния проведен анкетный опрос (адаптированный опросный лист на базе SF-36). Анализ полученных данных позволил обнаружить значительное ухудшение качества жизни во всех тестируемых областях у детей до начала лечения, кроме психического здоровья и эмоциональной роли. В нашем исследовании жизненная и эмоциональная активность преобладали, что, вероятнее всего, связано с детским возрастом, на который изначально данный опросный лист не рассчитан (рисунок 10).

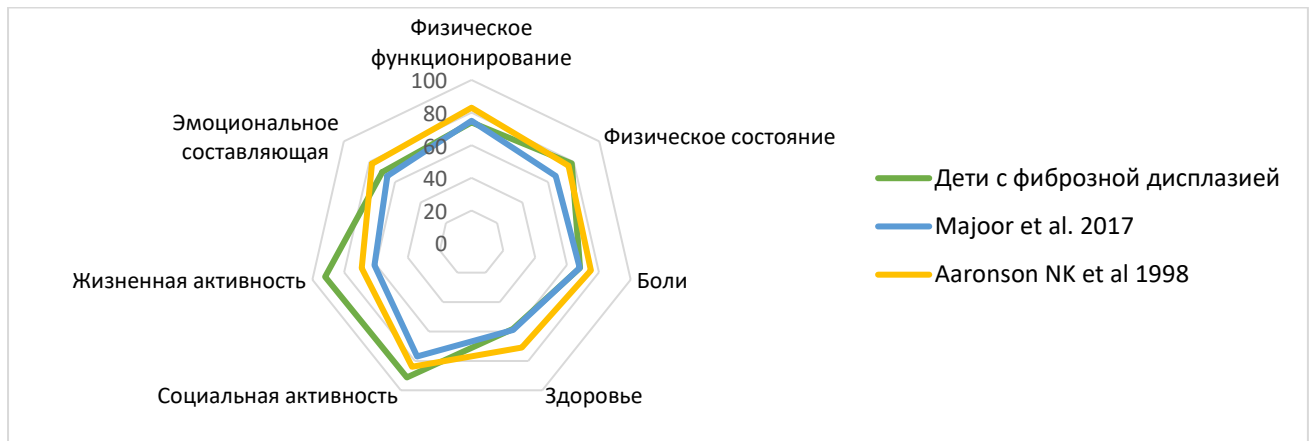


Рисунок 10 – Радарная диаграмма качества жизни у детей с фиброзной дисплазией в сравнении с исследованием Мајоор и соавт. (2017) и средними показателями в популяции

Наши данные также показывают, что ухудшение качества жизни было больше у пациентов с полиоссальным поражением, что могло быть связано с невозможностью одномоментно решить проблему, с которой обращались пациенты в клинику, а также с тем, что их чаще беспокоили головные боли (таблица 19).

Таблица 19 – Качество жизни в зависимости от типа фиброзной дисплазии

	Группа исследования				Мајоор и соавт. 2017			
	МФД <i>n</i> = 80	SD	ПФД <i>n</i> = 25	SD	МФД <i>n</i> = 62	SD	ПФД <i>n</i> = 26	SD
Физическое функционирование	84,1 <sup>1</sup>	19	66,2 <sup>2</sup>	25	83,1 <sup>1</sup>	20	63,9 <sup>2</sup>	26
Физическое состояние	72,4	37	64	39	71,7	39	63	44
Боли	64 <sup>3</sup>	26	59	24	73,9 <sup>1</sup>	25	60,5 <sup>2</sup>	27
Здоровье	93,1 <sup>1,3</sup>	31	62 <sup>2</sup>	23	63,1	23	52	22
Жизненная активность	91,2 <sup>1,3</sup>	22	73,1 <sup>2,3</sup>	17	62,2	18	59,4	19
Социальная активность	94,1 <sup>3</sup>	24	80,3	27	82,3	21	71,5	28
Эмоциональное составляющая	80,3	27	90,5	29	84,3	31	87,5	29
Психическое здоровье	77,4	19	76,1	16	73,6	18	77,7	14

Примечания

<sup>1</sup> $p < 0,05$  в сравнении с ПФД по U-критерию Манна-Уитни.

<sup>2</sup> $p < 0,05$  в сравнении с МФД по U-критерию Манна-Уитни.

<sup>3</sup> $p < 0,05$  в сравнении с группой исследования по U-критерию Манна-Уитни.

Тем не менее, при разделении на группы результаты проведенной терапии не всегда были однозначны. Не обнаружено определенных показаний в зависимости от костной плотности для начала терапии у детей (корреляция Спирмена 0,563), т.к. имеется широкая вариабельность рентгенологической картины (рисунок 11). Однако четко прослеживается наибольшая эффективность при педжетоидном и кистозном типах, в отличие от склеротического. Данная динамика может быть обусловлена тем, что терапия способствует переводу первых двух типов в склеротический, а потому малоэффективна при назначении в период практически полного или полного естественного созревания очага фиброзной дисплазии.

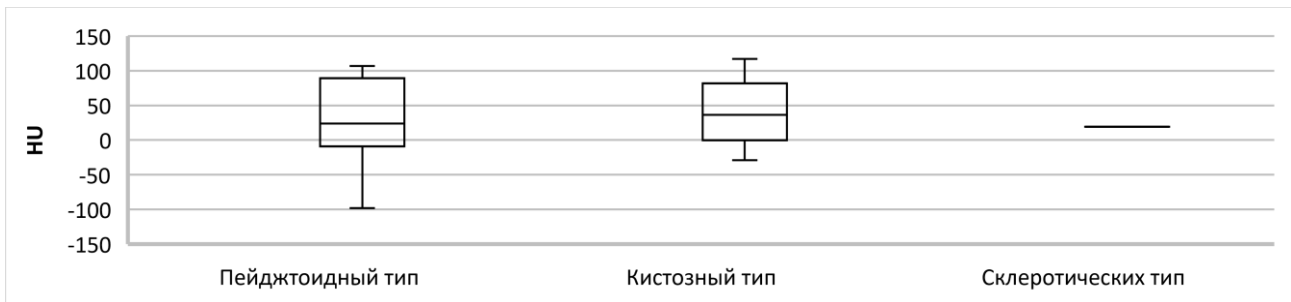


Рисунок 11 – Изменение костной плотности на фоне консервативной терапии в зависимости от типа рентгенологической картины

Кроме того, нет зависимости от состояния маркеров резорбции костей, т.к. референтные значения для некоторых из этих биохимических маркеров не являются точными, т.к. их прирост может быть отражением нормального роста костей и процессов ремоделирования. Мы наблюдали только одного ребенка с уровнем щелочной фосфатазы в 3 раза выше верхней границы с сохранением этих показателей даже после радикального лечения в течение всего периода наблюдения (5 лет). В данном случае необходимо обследование ребенка у нефролога и эндокринолога для исключения нарушения кальций-фосфорного обмена. Однако у этого ребенка при обследовании у нефролога и эндокринолога патологии обнаружено не было.

При оценке динамики костной плотности на фоне проводимого лечения не всегда удавалось достичь увеличения средней плотности очагов при динамическом наблюдении (26,7%). Вероятнее всего, по этой причине не получено статистически достоверного нарастания средней плотности в динамике. Несмотря на это, отчетливого роста очагов мы не наблюдали, как и серьезных побочных эффектов, которые потребовали бы отмену приема препарата, в отличие от описанных для парентеральных форм бисфосфонатов. Однако в одном случае, при поражении нижней челюсти, эффекта от терапии не было, что потребовало проведение хирургического лечения по достижении окончания периода пубертата.

Накопленный опыт лечения детей с ФД позволил сформировать алгоритм ведения этих пациентов в зависимости от возраста и распространения патологического процесса (рисунок 12).

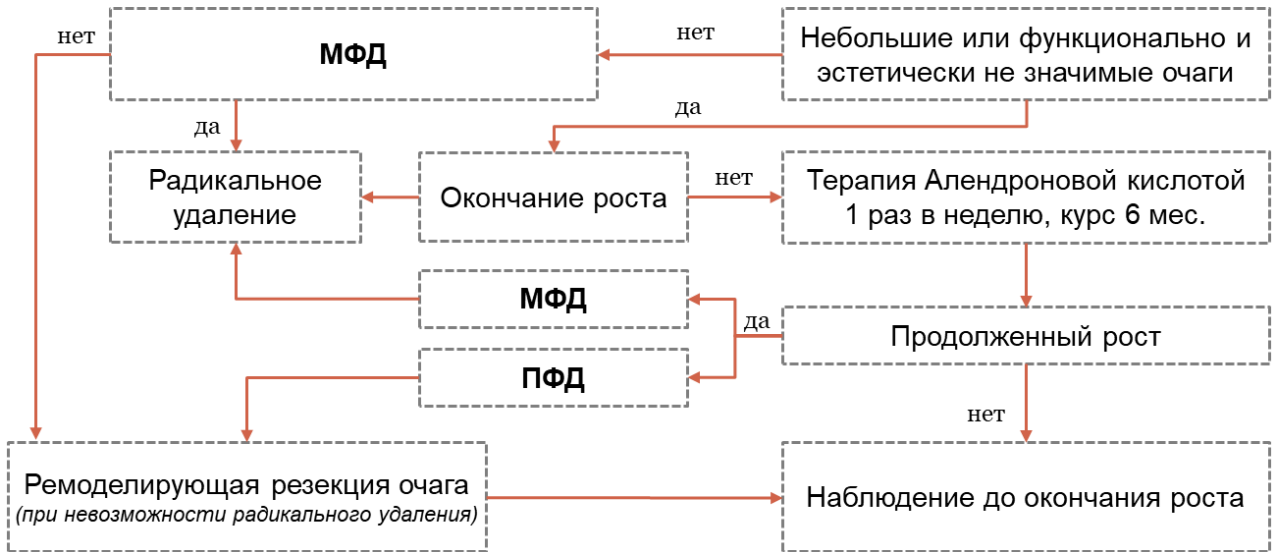


Рисунок 12 – Алгоритм ведения пациентов с фиброзной дисплазией

В отличие от фиброзной дисплазии, при лечении хронических продуктивных воспалительных процессов требуется только комплексный подход. Хирургическая часть очень важна для достижения эффекта терапии, т.к. организм, пытаясь изолировать инфекционный триггер (кариозный зуб), «замуровывает» его в склероз, через который практически не проникает антибактериальный препарат. При этом, в связи с длительным использованием остеотропных антибактериальных препаратов до поступления на лечение сформирована полирезистентность к ним, но сохраняется чувствительность к препаратам широкого спектра цефалоспоринового и пенициллинового ряда. Именно проведение декорткации позволяет «вскрыть» потенциальную зону триггера, создать раневую поверхность, через которую легче попасть препаратам в зону интереса, а также удалить значительную часть гигантоклеточного детрита, поддерживающего аутовоспалительную реакцию. При этом проведение удаления фиброзных наложений при продуктивном периостите, в отличие от ПХО, имеет лучше прогноз, даже при условии оставления единичных масс, т.к. восстановление в зоне поражения происходит в течение первых 6 месяцев, в отличие от описанного в литературе сроке до 1 года. Однако данная динамика возможна только при подавлении инфекционного триггера, обуславливающего извращенный гипервоспалительный ответ. Для этой цели необходимо подавить остеокластическую активность с целью увеличения минерализации тканей в этой зоне. Этот эффект достигается за счет использования бисфосфонатов (алендроновая кислота), а при тяжелом течении ПХО – моноклональных антител к RANK-лиганду (деносумаб). При этом, если использование бисфосфонатов является второй линией терапии в лечении ПХО, то результат успешного применения моноклональных антител к RANKL описан в единичных наблюдениях. К сожалению, в литературных источниках мы не нашли объяснения данному эффекту терапии, в связи с чем выработали свою теорию,

объясняющую успех в лечении данной категории детей – блокирование многоядерных остеокластоподобных клеток, стимулированных вялотекущим хроническим воспалением и поддерживаемых продуктами распада в этой зоне. При этом, для разрыва патологической гипервоспалительной реакции достаточно одной инъекции в течение месяца после проведения декортикации. Достигнутый эффект минерализации сопоставим с полугодовым курсом алендроновой кислоты. Однако такой подход нужен только при упорно-рецидивирующем течении, т.к. из-за редкости заболевания (1:1000000) не накоплен достаточный опыт для рутинного использования данного препарата. При этом происходит статистически достоверное увеличение как минимальных показателей ( $p=0,001$ ,  $\alpha=0,01$ ), соответствующих зонам воспаления, так и максимальных ( $p=0,001$ ,  $\alpha=0,01$ ), без изменения интервала среднеквадратического отклонения ( $105,7\pm 21,15$  против  $81,3\pm 16,26$ ,  $p=0,704$ ,  $\alpha=0,01$ ). Такая динамика свидетельствует о равномерности происходящих процессов в костях после лечения (рисунок 13).

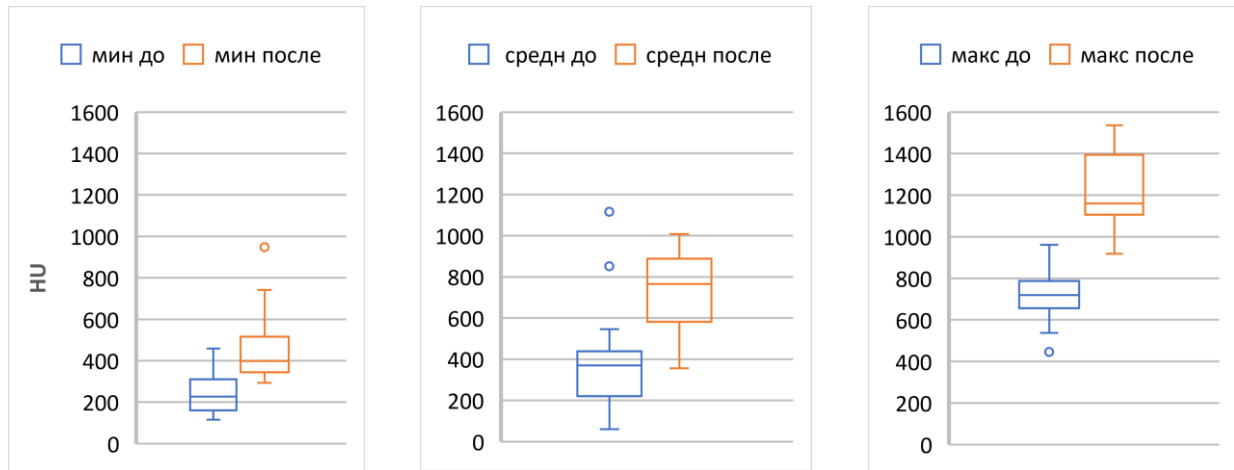


Рисунок 13 – Динамика костной плотности до лечения и через 1 год после комплексного лечения

Оценка общего эмоционального настроения у детей с ПХО позволила обнаружить статистически значимое более выраженное страдание ( $18,27\pm 0,99$  против  $16,6\pm 0,97$ ,  $p\leq 0,001$ ,  $\alpha=0,01$ ), чем у детей, получавших лечение по поводу фиброзной дисплазии. Такие показатели могут быть связаны с выраженным рецидивирующим болевым синдромом при обострениях первично-хронического остеомиелита (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение динамики показателей на этапах лечения при фиброзной дисплазии и первично-хронического остеомиелита

	До лечения	Во время лечения	После лечения	p-value*
15 пац.	$27,9\pm 8,1$	$31,4\pm 6,4$	$25,7\pm 5,0$	0,069
11 пац.	$53,3\pm 15,6$	$26,4\pm 6,2^1$	$25,9\pm 5,1^1$	<0,0001

Примечание: \* тест ANOVA с пост-тестом Тьюки; <sup>1</sup> статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения.

Таким образом, терапия воспалительных процессов всегда проводилась комплексно, с акцентом на подавление триггерного фактора (инфекционного агента) и патологической аутоиммунной реакции организма за счет снижения остеокластической активности бисфосфонатами или моноклональными антителами к RANK-лиганду. Проведение обширных резекций в этом случае не приводит к выздоровлению, и может наблюдаться распространение воспаления на оставшуюся часть нижней челюсти, скуловые дуги и мягкие ткани. Кроме того, в этом случае затруднено дальнейшее восстановление резецированной области из-за перевязки лицевых сосудов при резекции пораженной части челюсти и развития грубого рубцового процесса на фоне текущего воспаления не только в костях, но и прилегающих мягких тканях.

Третьим типом образований, при которых проводилась консервативная терапия, была наследственная форма ЦГРГ (херувизм). Показаниями к хирургическому лечению были только декомпрессия орбиты, устранение смещения языка кзади, устранение обструкции полости носа, т.е. агрессивное течение, которое могло привести к жизнеугрожающим осложнениям, которые мы не наблюдали [Pérez-Sayáns M. et al., 2013]. В большинстве случаев тактика лечения этих пациентов – наблюдение, а проведение кюретажа, контурной или тотальной резекции рекомендуется по окончании полового созревания для улучшения внешнего вида [Eversole R. et al., 2008]. Однако проведение обширных резекций приводит к тяжелым инвалидизирующим последствиям, которые мы наблюдали у одного ребенка с формированием микростомы. Проведение кюретажа в более раннем возрасте обосновано при нетипичном, одностороннем дебюте (одно наблюдение), или если диагноз не ясен при малом объеме поражения. Данный подход позволяет удалить образование в зоне хирургической агрессии, однако не предупреждает развитие подобных поражений в прилегающих областях. Особенно это касается случаев, когда проводят резекции нижней челюсти с фиксацией металлоконструкции к подбородку у детей до появления в нем очагов поражения, что грозит развитием нестабильности металлоконструкции в будущем.

Разработанная схема терапии моноклональными антителами к RANKL-лиганду с персонифицированным подбором дозы, на основе теории схожих изменений при ЦГРГ с гигантоклеточной опухолью позволила добиться заполнения литических очагов в нижней челюсти, повысить минерализацию и провести последующую контурную резекцию для улучшения внешнего вида.

Учитывая малый объем выборки детей, получивших полный курс терапии, для адекватной оценки влияния ее на зону поражения проведена оценка костной плотности в 10 точках в области углов нижней челюсти у каждого пациента (Рисунок 14).

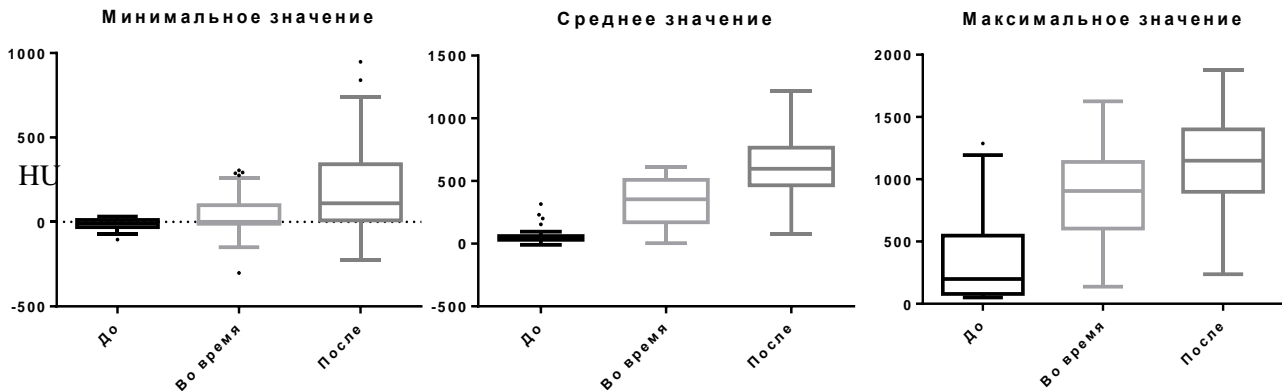


Рисунок 14 – Динамика значений плотности костной ткани в очаге

Среднее значение данного показателя в десяти изучаемых зонах составило 40,5HU (30–60). Во время лечения данный показатель повысился в среднем на 314 единиц и составил уже 354,5 HU (170,8–508,8),  $p=0,0001$ . После лечения он повысился в среднем еще на 243,5 единицы и составил 598HU (466,5–765,8),  $p=0,0001$ .

Минимальное значение данного показателя в десяти изучаемых зонах составило -8,0HU (-30,25–12,25). Во время лечения минимальное значение повысилось в среднем на 9 единиц и составило уже 1,0HU (-11,0–99,25),  $p=0,041$ . После лечения оно повысилось в среднем еще на 109 единиц и составило 110,5HU (9,75–341,3),  $p=0,0005$ .

Максимальное значение данного показателя в десяти изучаемых зонах составило 199,5HU (79,75–548,3). Во время лечения минимальное значение повысилось в среднем на 707 единиц и составило уже 906,5HU (604,0–1139),  $p=0,0001$ . После лечения оно повысилось в среднем еще на 242,5 единицы и составило 1149,0HU (899,8–1400,0),  $p=0,0015$ .

Таким образом, проведение терапии позволяет увеличить все три показателя плотности тканей (минимальный, средний и максимальный), как и при первично-хроническом остеомиелите, в отличие от терапии при фиброзной дисплазии. При этом во всех случаях изменения имели статистическую достоверность, что позволяет рекомендовать данный подход как основной в терапии херувизма. Наблюдение детей в течение не менее трех лет после терапии не выявило признаков рецидива или появления новых очагов в соседних областях. Тем не менее, остается вопрос длительности терапии, т.к. максимальный эффект наступает на третий месяц терапии, далее скорость заполнения кистозных полостей снижается, и к моменту окончания терапии могут сохраняться очаги внутри нижней челюсти, как было в одном случае. В этом случае, при наблюдении в течение трех лет, не было их роста, однако они продолжали сохраняться, в связи с чем проведено хирургическое лечение с удалением патологических тканей, сместившихся за время наблюдения из центра тела на альвеолярный гребень с полным восстановлением ширины нижнего края тела и ветвей нижней челюсти. С целью предупреждения подобных случаев критерий эффекта терапии стал

оцениваться не только по результату морфологического исследования, т.к. в зону биопсии могут не попасть патологические зоны, как в нашем случае, но и по заполнению всех литических зон.

Таким образом, несмотря на разную природу появления фиброзных тканей в очаге (первично при дисплазии костной ткани или реактивно при воспалительных процессах и херувизме), использование остеомоделирующих препаратов показало эффективность в лечении данных состояний. Учитывая положительный опыт лечения херувизма, при протяженных или неоперабельных формах ЦГРГ мы рекомендуем также использовать длительный курс препарата деносумаб как альтернативу обширных резекций, обрекающих пациентов на длительную и не всегда возможную полную реабилитацию.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Общность клинико-рентгенологических проявлений в группе фиброзно-костных поражений требует особого внимания. Клинические проявления не имели патогномичных признаков, позволивших выделить критичный фактор. Только неопластические и воспалительные процессы сопровождались болями, позволяя заподозрить их, однако дальнейшая дифференциальная диагностика была затруднена. При лучевой диагностике саркомы на начальных этапах могут быть похожи на хронический остеомиелит, фиброзную дисплазию или ювенильную оссифицирующую фиброму, особенно из-за наличия остеоида. В то же самое время гистиоцитоз характеризуется наличием литических очагов неправильной формы, как при центральной гигантоклеточной репаративной гранулеме. Фиброзная дисплазия имеет наиболее полиморфные проявления при лучевой диагностике, требуя дифференциальной диагностики со всеми типами ФКП. При этом специфических изменений в периферической крови при всех заболеваниях нет, что также затрудняет дифференциальную диагностику.

Морфологическая диагностика также не всегда давала ответ в связи со схожестью гистологической картины, даже в случае проведения иммуногистохимического анализа. Это связано с тем, что для ряда заболеваний, таких как фиброзная дисплазия, ювенильная оссифицирующая фиброма и остеосаркома, необходимо проведение цитогенетического исследования для подтверждения диагноза. Кроме того, ошибки возникают даже с изначально гигантоклеточными поражениями, подход к лечению которых отличается.

Таким образом, попытка выделения какого-то одного характерного фактора невозможно из-за общности клинико-рентгеноморфологической картины. Дифференциальная диагностика и выбор тактики лечения базируется только на суммации всех составляющих: клинические проявления, рентгенологическая и морфологическая картина, а также определение характерных мутаций, если это возможно.

## ВЫВОДЫ

1. Фиброзно-костные поражения черепа являются превалирующими среди образований костей черепа. Основным представителем фиброзно-костной группы является фиброзная дисплазия, с которой проводится дифференциальная диагностика, т.к. средний процент ошибки составил 54,6%. В исследуемой группе, кроме гнатических поражения, преобладали поражения лобной кости при фиброзной дисплазии ( $p = 0,003$ ,  $\alpha=0,05$ ). Двухчелюстное субтотальное и тотальное поражение характерно синдромальной патологии ( $p<0,001$ ,  $\alpha=0,05$ )
2. Рентгенологическим критерием типа фиброзно-костного поражения служит соотношение остеоида и кистозного компонента. Использование диагностического окна 80-800 НУ позволяет выделить фиброзный компонент при трехмерном моделировании, позволяя оценить распространение и края образования. Совокупность сочетания фиброзного компонента, остеоида и кист позволяет предположить правильный диагноз и спланировать объем лечения ( $p=0,035$   $\alpha=0,05$ ). Патогномичным рентгенологическим признаком первично-хронического остеомиелита было расширение нижнечелюстного канала ( $p<0,001$ ), при сохранении его положения, в отличие от других образований.
3. Протокол консервативного лечения при диспластических, воспалительных и реактивных процессах с использованием пероральных форм алендроновой кислоты из расчета 1 мг/кг или инъекций моноклональных антител к RANKL из расчета 1–2 мг/кг позволяет предупредить нарастание деформации и повысить минерализацию в очагах, ускоряя созревание этих зон, особенно в периоды активного роста ребенка ( $p=0,001$ ,  $\alpha=0,01$ ).
4. Курс консервативной терапии позволяет повысить качество жизни пациентов, особенно при первично-хроническом остеомиелите за счет купирования рецидивирующего болевого синдрома ( $p=0,0001$   $\alpha=0,05$ ) и появления высокоплотных включений ( $p\leq 0,05$ ,  $\alpha=0,05$ ).
5. Использование моноклональных антител к RANK-лиганду показано при лечении упорно рецидивирующего первично-хронического остеомиелита, а также для детей с херувизмом. Проводимый курс терапии приводит к заполнению всех литических зон и повышению минерализации очагов поражения. При катамнестическом наблюдении в течение трех лет не отмечается появления новых очагов ( $p=0,001$   $\alpha=0,05$ ).
6. Степень риска рецидива уменьшалась пропорционально объему удаляемых интраоперационно тканей ( $p=0,068$ ). Диспластические процессы в костях черепа имели меньший потенциал к росту и рецидиву, в отличие от неопластических злокачественных и доброкачественных процессов, при которых наблюдалось упорно рецидивирующее течение и более стремительное развитие грубых деформаций ( $p=0,017$ ,  $\alpha=0,05$ ). Субрадикальное удаление опухолевых масс имеет значительно выше частоту рецидива при злокачественных новообразованиях и неопластических



процессах, чем при дисплазии костей и реактивных процессах ( $p = 0,003$ ,  $\alpha=0,05$ ).

7. При доброкачественных образованиях челюстей и гистиоцитозе, наличии не менее 20% толщины здоровой кости в очаге и сохранении непрерывности после резекции приводит к самостоятельному восстановлению этой зоны ( $p = 0,005$ ,  $\alpha=0,05$ ). Однако при данном подходе риск рецидива в течение первого года наблюдения у неопластических процессов выше, чем при дисплазии костей и реактивных процессах ( $p=0,003$ ,  $\alpha=0,05$ ).
8. Реконструкция зоны резекции с использованием импланта на основе полиэфирэтеркетона облегчает и ускоряет проведение хирургического лечения ( $p=0,12$   $\alpha=0,05$ ) и имеет схожий долгосрочный эстетический и функциональный результат (оценка врачом  $p=0,18$  и пациентом  $p=0,500$ ) с аутокостной пластикой. При одновременном поражении нескольких зон черепа, комбинация имплантов с аутокостной пластикой позволяет одномоментно провести радикальное лечение с реконструкцией зон поражения.
9. Наша классификация включает гигантоклеточные образования костей, т.к. гигантские многоядерные клетки при всех фиброзно-костных поражениях часто являются элементом «реактивного» клеточного микроокружения, а потому гигантоклеточные поражения костей у детей неотделимы от фиброзно-костной группы. Классификация фиброзно-костных поражений основана на природе фиброзно-костного компонента, который влияет на прогноз заболевания и подходы к лечению.
10. Алгоритм дифференциальной диагностики фиброзно-костных поражений требует обязательного мультидисциплинарного подхода, включающего клиническую оценку не только зоны поражения, но также лучевой, морфологической и молекулярно-генетический анализ. Наибольшие трудности при дифференциальной диагностике встречаются между злокачественными неопластическими процессами и хроническими воспалительными заболеваниями челюстей, имеющими схожую клинорентгенологическую картину на начальных этапах заболевания, когда дифференциальным признаком служит более длинный период заболевания ( $p=0,011$   $\alpha=0,05$ ). Алгоритмы лечения фиброзно-костных поражений основаны на типе фиброзного компонента, который определяет прогноз заболевания и сроки проведения хирургического этапа. Сроки и методы реконструкции не зависят от типа патологического процесса. Решающими для выбора метода восстановления зоны поражения были локализация, протяженность и возраст ребенка.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная оценка клинических, рентгенологических и морфологических данных при обнаружении симптома «матового стекла» позволяет снизить риск ошибочного диагноза и выбора метода лечения.
2. Разработанные нами дифференциально-диагностические критерии фиброзно-костных поражений у детей могут быть легко использованы в практической работе не только хирургов, но и патологоанатомов, онкологов и рентгенологов для сужения дифференциально-диагностического круга.
3. Одностороннее расширение нижнечелюстного канала без его смещения на фоне определяемого симптома матового стекла указывает на первично-хронический остеомиелит.
4. Использование алендроновой кислоты при полиоссальной фиброзной дисплазии и малых очагах у детей до окончания роста ребенка позволяет стабилизировать рост зон поражения и предупредить нарастание деформации, а после операции предупредить продолженный рост при субрадикальном подходе.
5. Использование моноклональных антител к RANKL при гигантоклеточном поражении костей черепа позволяет минерализовать зону поражения и избежать проведения калечащих операций и длительной последующей реабилитации.
6. Лечение первично-хронического продуктивного остеомиелита должно проводиться комбинировано: санация зон воспаления с последующей антирезорбтивной терапией с использованием моноклональных антител и/или алендроновой кислоты.
7. Выбор вида хирургического лечения зависит от возраста, локализации, объема и агрессивности поражения, а не типа образования
8. Диспластические процессы обладают меньшим потенциалом к росту, даже при условии субрадикально проведенного хирургического лечения, в связи с чем повторное хирургическое лечение рационально отложить на период скелетной зрелости
9. При реконструкции костных дефектов использование аутокостных трансплантатов предпочтительно, однако для реконструкции протяженных или сложных дефектов свода черепа необходимо отдавать предпочтение синтетическим имплантатам, изготовленным по технологии CAD/CAM, в том числе с возможным сочетанием разных типов для симультанной реконструкции нескольких пораженных зон черепа.
10. Точная топическая локализация, размер опухолей и диспластических процессов черепа должны основываться на данных виртуального трехмерного моделирования с использованием различных масок, которые позволяют отделить зону поражения от здоровой кости, спланировать тип лечения и, при необходимости, изготовить шаблон резекции или индивидуальный синтетический имплантат.

### ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кугушев, А.Ю.** Методы реконструкции нижней челюсти при фиброзной остеодисплазии / А.Ю. Кугушев // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2 (49). – С. 252-253.
2. Болотин, М.В. Микрососудистая реконструкция дефектов нижней челюсти у детей и подростков / М.В. Болотин, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов, **А.Ю. Кугушев** // Head and Neck/Голова и шея. – 2016. – № 4. – С. 72b.
3. **Кугушев, А.Ю.** Алгоритм ведения детей с краниофациальной фиброзной дисплазией (методы лечения краниофациальной фиброзной дисплазии у детей) / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. – 2016. – № 4. – С. 72с.
4. **Кугушев, А.Ю.** Современные подходы к диагностике и лечению фиброзной дисплазии черепно-лицевой области / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин // Детская хирургия. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 93-98.
5. **Kugushev, A.Y.** Cherubism in 8 years-old child: treatment experience / A.Y. Kugushev, A.V. Lopatin, S.A. Yasonov // MOJ Tumor Res. – 2018. – Vol. 1 (2). – P. 76-79. – DOI: 10.15406/mojtr.2018.01.00016
6. **Кугушев, А.Ю.** Одномоментная реконструкция фронто-орбитальной области при удалении очагов фиброзной дисплазии / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Детская хирургия. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 179-182.
7. **Кугушев, А.Ю.** Дифференциальная диагностика доброкачественных фиброзно-костных поражений черепа у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 279-280.
8. **Кугушев, А.Ю.** 10-летний опыт лечения фиброзной дисплазии челюстно-лицевой области препаратами алендроновой кислоты / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 36-42.
9. Лопатин, А.В. Таргетная терапия херувизма у ребенка 9 лет / А.В. Лопатин, **А.Ю. Кугушев**, С.А. Ясонов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 85-92.
10. **Кугушев, А.Ю.** Фиброзная дисплазия челюстно-лицевой области: клинкорентгенологический анализ 15-летнего опыта / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 12-20.
11. **Кугушев, А.Ю.** Фиброзно-костные поражения челюстей у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Голова и шея/Head and neck. Russian Journal. – 2018. – № 6 (4). – С. 6-14.
12. Лопатин, А.В. Уникальный опыт таргетного лечения херувизма / А.В. Лопатин, **А.Ю. Кугушев**, Д.В. Рогожин // Премия города Москвы в области медицины. Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2019 году / Под редакцией А.И. Хрипуна. – Москва, 2019. – С. 29.
13. **Кугушев, А.Ю.** Уникальный опыт таргетного лечения большого херувизмом /

- А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 608-622.
14. **Кугушев, А.Ю.** Комбинированное лечение диффузно-склерозирующего остеомиелита нижней челюсти у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 46-53.
15. **Кугушев, А.Ю.** Инфантильный краниальный фасциит / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 66-78.
16. **Кугушев, А.Ю.** Доброкачественные фиброзно-костные поражения черепа у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Голова и шея. – 2019. – № 2. – С. 26.
17. **Кугушев, А.Ю.** Хронические остеомиелиты нижней челюсти у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 68.
18. **Кугушев, А.Ю.** Продуктивный периостит нижней челюсти у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 16-24.
19. **Кугушев, А.Ю.** Опыт использования таргетной терапии при диффузно-склерозирующем остеомиелите челюстей у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 44-53.
20. **Кугушев, А.Ю.** Реконструкция скулоорбитальной области при удалении фиброзно-костных очагов / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 68-69.
21. **Кугушев, А.Ю.** Опыт использования таргетной терапии при диффузно-склерозирующем остеомиелите челюстей у детей / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 44-53.
22. Лопатин, А.В. Краниометафизарная дисплазия: клинические проявления, трудности дифференциальной диагностики и варианты лечения / А.В. Лопатин, С.А. Ясонов, **А.Ю. Кугушев** [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – № 2. – С. 22-32.
23. Лопатин, А.В. Челюстно-лицевые аномалии при синдроме Горлина-Гольца: описание клинических случаев / А.В. Лопатин, **А.Ю. Кугушев**, С.А. Ясонов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 133-140.
24. **Кугушев, А.Ю.** Сосудистые мальформации нижней челюсти у детей, трудности диагностики и лечения / А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 68-76
25. **Кугушев, А.Ю.** Эффективность и безопасность использования моноклональных антител в лечении херувизма, анализ 6 клинических случаев/ А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, Д.В. Рогожин [и др.] // Head and Neck/Голова и шея. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 49-59

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВМ – артериовенозная мальформация  
АКК – аневризмальная костная киста  
ГГС – синдром Горлина-Гольца  
КМД – краниометафизарная дисплазия  
МРТ – магнитная резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
МФД – монооссальная форма фиброзной дисплазии  
ПФД – полиоссальная форма фиброзной дисплазии  
ПХО – первично-хронический остеомиелит  
РДКБ – Российская детская клиническая больница  
ФД – фиброзная дисплазия  
ЦГКГ – центральная гигантоклеточная гранулема  
ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия  
ЮОФ – ювенильная оссифицирующая фиброма  
ЮПОФ – ювенильная псаммоматозидная оссифицирующая фиброма  
ЮТОФ – ювенильная трабекулярная оссифицирующая фиброма

Подписано в печать: 17.05.2023  
Тираж: 100 экз. Заказ № 01301  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
127550, г. Москва, Дмитровское шоссе, д. 45 корп. 2  
+7(495) 973-28-32 [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)