

Фармакоэкономический анализ хирургического лечения ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа в зависимости от степени предоперационной эмболизации

И.В. Зябкин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>, dr.zyabkin@gmail.com

Е.Ю. Яременко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, selvaggio@yandex.ru

А.С. Юнусов^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>, doctoradnan@mail.ru

Т.И. Гаращенко^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Н.С. Грачев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

² Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

³ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Выбор метода хирургического лечения и достижения интраоперационного гемостаза у пациентов с ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа (ЮАНОЧ) остается важной социально-экономической проблемой. На момент публикации данной статьи не было обнаружено научных работ, посвященных комплексному сравнительному фармакоэкономическому анализу хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации.

Цель исследования. Выполнить сравнительный фармакоэкономический анализ хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени предоперационной окклюзионной эмболизации фидерных сосудов ювенильной ангиофибромой.

Материалы и методы. Выполнен комплексный сравнительный анализ фармакоэкономической приемлемости хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии на примере 139 пациентов с ЮАНОЧ, которым было выполнено трансназальное эндоскопическое хирургическое удаление новообразования на базе отделения онкологии и детской хирургии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в период с июля 2013 г. по сентябрь 2021 г.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ продолжительности госпитализации (LOS), определены прогностические факторы повышения LOS, проведен расчет стоимости койко-дня (CPD), коэффициента «затраты-полезность» (CUR), анализ минимизации затрат (CMA), расчет показателя «порог готовности платить» (WTP), в т. ч. с учетом паритета покупательской способности (ППС), и анализ «готовности платить». Результаты исследования сравнивались с данным, описанными в литературе. Хирургическое трансназальное эндоскопическое лечение ЮАНОЧ в условиях специализированного центра вне зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии является финансово приемлемым для системы здравоохранения РФ. Наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения остается отсутствие эмболизации с интраоперационным клипированием фидерных сосудов ЮАНОЧ в условиях отсутствия гемотрансфузии, наименее приемлемой является неполная эмболизация вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии.

Заключение. Результаты исследования повышают социально-экономическую значимость стандартизации риск-адаптированного алгоритма показаний к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ЮАНОЧ в отсутствие снижения радикальности и безопасности проводимого лечения.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, ювенильная ангиофиброма носоглотки, эмболизация, анализ «затраты-полезность», анализ минимизации затрат, «порог готовности платить», продолжительность госпитализации, стоимость койко-дня, прогностические факторы

Для цитирования: Зябкин И.В., Яременко Е.Ю., Юнусов А.С., Гаращенко Т.И., Грачев Н.С. Фармакоэкономический анализ хирургического лечения ювенильной ангиофибромой носоглотки и основания черепа в зависимости от степени предоперационной эмболизации. *Медицинский совет.* 2022;16(12):160–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-1>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacoeconomic research of surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: preoperative endovascularly occlusion classes

Ilya V. Zyabkin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>, dr.zyabkin@gmail.com

Ekaterina Yu. Iaremenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>, selvaggio@yandex.ru

Adnan S. Yunusov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>, doctoradnan@mail.ru

Tatiana I. Garashchenko^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Nikolai S. Grachev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>, nick-grachev@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

² Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

³ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Intraoperative control of bleeding during surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JAN) remains controversial. There is no consensus as to the routine use of preoperative embolization, given its high cost and inconsistent availability of the procedure in care centers. There were no publications devoted to the comprehensive pharmacoeconomic analysis of preoperative vascular embolization (PVE) occlusion classes on the surgical treatment of JAN by the time of publication

Aim. To evaluate pharmacoeconomic value of preoperative vascular embolization (PVE) occlusion classes (non-embolized, incomplete and complete) on the surgical treatment of JAN.

Materials and methods. A total of 139 patients who underwent JNA surgical resection in 2013–2021 time period were identified. All of these patients were treated in National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev. We evaluated JNA surgical resection outcomes, length of stay (LOS) with prognostic factors using a multiple linear regression (MLR), cost-per-day (CPD), cost-minimization analysis (CMA), cost-utility ratio (CUR), willingness to pay (WTP) with purchasing power parity (PWP).

Results and discussion. Surgical transnasal endoscopic treatment of JAN in the quaternary healthcare center, regardless of the degree of embolization and the presence/absence of intraoperative blood transfusion, is at the willingness-to-pay threshold for the healthcare system of the Russian Federation. The most cost-utility method of treatment remains the absence of embolization (within clips placed in the larger diameter vessels). and the absence of blood transfusion, the least cost-utility method is the incomplete embolization, regardless of the presence/absence of blood transfusion.

Conclusion. The results of the pharmacoeconomic study emphasize the high significance of the rejection of routine preoperative vascular embolization of JAN and implementation of standard risk-adapted treatment algorithm for indications of preoperative vascular embolization. Which is particularly important for resource allocations and health policy decision making to increase the efficacy and safety of the JNA treatment.

Keywords: pharmacoeconomic, juvenile nasopharyngeal angiofibroma, embolization, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost-per-day, length of stay, willingness to pay, prognostic factors

For citation: Zyabkin I.V., Iaremenko E.Yu., Yunusov A.S., Garashchenko T.I., Grachev N.S. Pharmacoeconomic research of surgical treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: preoperative endovascularly occlusion classes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(12):160–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-1>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАНОЧ) – редкое доброкачественное новообразование сосудистого генеза [1–4], частота встречаемости которого составляет $\leq 1:150000$ [5–7]. ЮАНОЧ относится к новообразованиям параменингеальной локализации, их объединяет неспецифическая клиническая презентация и агрессивный рост с разрушением важных анатомо-топографических структур. Существуют единичные описания малигнизации данного новообразования [8], однако данная нозология рассматривается в каче-

стве новообразования, повышающего риск развития синдрома предрасположенности к развитию злокачественных новообразований (Cancer Predisposition Syndrome) [9]. «Золотым стандартом» лечения ЮАНОЧ является трансназальное хирургическое удаление с окклюзионной эмболизацией фидерных сосудов ювенильной ангиофибromы, проводимой за 24 ч до хирургического лечения. Однако выполнение эмболизации сопряжено с рядом рисков и, соответственно, подвергается критике [10–18].

За последние годы в медицинской практике большинства стран мира накопился большой объем информации в области фармакотерапии (иногда весьма противоречи-

вой), что затрудняет ее осмысление практическими врачами и усложняет процессы рационального использования финансовых ресурсов, а также выбора наиболее эффективных, безопасных и менее затратных методов лечения тех или иных заболеваний [19]. В сложившейся ситуации возникла необходимость в адаптации системы медицинской и лекарственной помощи и разработке комплексного подхода, позволяющего объективно оценивать не только целесообразность и стоимость применения конкретных медицинских технологий, но и стоимость последствий (результатов) медицинских вмешательств, что крайне необходимо для установления фактических затрат, связанных с достижением желаемой эффективности, и для их соотношения с имеющимися возможностями.

Анализ зарубежных исследований, проводимых в этом направлении, показал, что для решения столь сложных социально-экономических проблем в экономически развитых странах с успехом применяются сравнительные методы фармакоэкономической оценки показателей эффективности того или иного метода лечения: анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis – CMA), анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA), анализ «затраты-полезность» (утилитарность) (cost-utility analysis – CUA) [19, 20].

В методике фармакоэкономического анализа главенствующая роль принадлежит оценке эффективности медицинских технологий. Фармакоэкономический анализ обеспечивает поиск баланса между клинической (фармакотерапевтически оправданной) эффективностью и стоимостью лечения.

Проведение фармакоэкономического анализа базируется на использовании 2 основных групп данных: затрат и показателей эффективности. Под затратами понимают денежное выражение затрачиваемых ресурсов. Затраты классифицируют как прямые (затраты на медицинскую помощь), непрямые (затраты, которые несет общество вследствие утраты пациентом трудоспособности) и неосознаваемые (затраты, отражающие страдания пациента и его близких). В РФ более чем в 73% исследований учитываются только прямые затраты, что влияет на конечный результат фармакоэкономического исследования [21].

Для оценки эффективности медицинского вмешательства используются специальные критерии, называемые точками клинической эффективности. Различают конечные и суррогатные точки. Конечные точки (характеристика выживаемости и качества жизни) являются достоверными индикаторами эффективности медицинского вмешательства. Исследования с применением конечных точек в роли критериев эффективности дают наиболее объективные результаты, однако особенности измерения конечных точек значительно усложняют проведение исследования. Суррогатные точки (прямые клинические эффекты и опосредованные события, такие как частота развития осложнений) основаны на биомаркерах и могут быть сравнительно легко измерены, они используются в качестве замены для конечных точек [22, 23].

Описанная редкость ЮАНОЧ накладывает ограничения на размеры выборочных совокупностей, описанных в лите-

ратуре [13, 24–27]. При этом упоминания фармакоэкономического анализа хирургического лечения, в т.ч. с использованием эмболизации, являются единичными [27, 28]. На момент написания данной статьи не было выявлено ни одной публикации, где рассматривалась бы сравнительная фармакоэкономическая приемлемость хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации, что и определило цель данного исследования.

Цель исследования – выполнить сравнительный фармакоэкономический анализ хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени предоперационной окклюзионной эмболизации фидерных сосудов ювенильной ангиофибromы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет результаты проверяющего выборочного исследования с неслучайным методом включения единиц согласно критериям соответствия. Исследование имеет преимущественно ретроспективный характер, однако катамнестические данные собирались в ходе динамического проспективного исследования. В исследование включено 139 пациентов с ЮАНОЧ (согласно критериям соответствия), которые перенесли хирургическое лечение в объеме трансназального эндоскопического удаления ЮАНОЧ в возрасте от 1 мес. до 18 лет в период с июля 2013 г. по сентябрь 2021 г. на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Продолжительность периода катамнестического наблюдения составила не менее одного календарного месяца. Катамнестические данные собирались с помощью анкетирования (согласно анкетам-опросникам NOSE и SF-36), телефонных опросов и в ходе динамического наблюдения.

Оценка эффективности

Согласно классификации критериев эффективности и условий применения различных критериев, был выбран интегральный показатель конечной точки IV группы: годы жизни с поправкой на качество (quality adjusted life-year – QALY), являющийся в настоящее время наиболее универсальным показателем для оценки эффективности применяемого метода лечения. В качестве основного преимущества QALY перед другими критериями эффективности стоит отметить возможность учета как количественной, так и качественной составляющих жизни (в отличие от таких критериев, как сохраненные годы жизни), что стало одним из определяющих факторов выбора данного критерия. Математически QALY выражается следующим образом: $QALY = U_t \times T$, где QALY показывает год качественной жизни; U_t – значение полезности; T – время пребывания пациента в данном состоянии. При этом QALY отражает качество жизни пациента и выражается весовым коэффициентом от 0 до 1 (где 1 эквивалентно совершенному здоровью, а 0 – смерти).

Оценка качества жизни пациентов происходила при помощи анкетирования согласно опроснику SF-36, кото-

рое преимущественно проводилось за 2 дня до хирургического лечения и через 1 мес. после лечения. Однако в связи с тем, что результаты опросника SF-36 напрямую не могут быть использованы для выполнения фармакоэкономической оценки, а также по причине того, что SF-36 является невалидированным к QALY опросником, было произведено мапирование (конвертирование) полученных значений шкал и показателей SF-36 в переменные, валидированные к QALY шкале оценки здоровья – EQ-5D.

Анализ «затрат»

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

- расходы на содержание пациента в лечебном учреждении;
- стоимость профессиональных медицинских услуг (плата за врачебные консультации, оплата рабочего времени врачей или медицинских сестер);
- стоимость лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения;
- стоимость лабораторного и инструментального обследования;
- стоимость медицинских процедур и профилактических программ (хирургические операции и санитарно-противоэпидемические мероприятия по борьбе с конкретными нозологиями);
- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств.

Стоимость прямых затрат рассчитывалась на основе фиксированных затрат по статьям сметы расходов, установленных для НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в год лечения пациента.

Из непрямых затрат учитывалась оплата больничного листа нетрудоспособности по уходу за ребенком. При этом если законный представитель пациента, находящийся в отпуске по уходу за ребенком, не мог предоставить выписку об оплате больничного листа, стоимость его оплаты вычислялась из уровня МРОТ и времени нахождения в стационаре в год прохождения терапии.

Анализ «затраты-эффективность»

Частным случаем показателя CEA является показатель CUA, при котором в качестве критерия эффективности используется QALY. В свою очередь, коэффициент «затраты-полезность» (cost-utility ratio – CUR) является результирующим коэффициентом фармакоэкономического CUA, который численно описывает общие затраты на проведенное лечение и достигнутую эффективность. В случае отсутствия продолженного роста он может быть интерпретирован как вся стоимость хирургического лечения ЮАНОЧ. CUR был рассчитан по следующей формуле: $CUR = Cost \div Ef$, где CUR показывает стоимость единицы полезности; Cost – общие затраты (прямые и непрямые) на сравниваемую схему лечения, руб.; Ef обозначает клиническую эффективность метода лечения, выраженную в соответствующих единицах (в качестве Ef использовался показатель QALY).

Анализ минимизации затрат

В случае отсутствия статистически значимых различий эффективности сравниваемых методов лечения было запланировано применение CMA, который рассчитывался по формуле $CMA = DC_1 - DC_2$, где CMA обозначает разницу затрат сравниваемых методов лечения; DC_1 – затраты при 1-м методе лечения; DC_2 – затраты при 2-м методе лечения.

Расчет «порог готовности платить» (ПГП) (willingness-to-pay threshold – WTP) представляет собой вспомогательный инструмент фармакоэкономического анализа, позволяющий определить финансовую приемлемость изучаемого метода лечения для конкретной системы здравоохранения, т. е. для условий здравоохранения РФ в рамках данного исследования. Данный показатель рассчитывается согласно формуле $WTP = 3 \times GDP_{pc}$, где WTP – «порог готовности платить», руб.; GDP_{pc} (gross domestic product per capita) – ВВП на душу населения, руб., выраженный с помощью паритета покупательской способности (ППС).

Анализ «готовности платить» (willingness-to-pay analysis) проводится с целью оценки результатов фармакоэкономического анализа на основе ранее рассчитанного ПГП. При этом ПГП, выраженный с помощью ППС, является более объективным инструментом принятия решений, т. к. отражает не спекулятивный курс валют, а их реальное соотношение.

Статистические методы анализа данных

При проведении исследования применялся статистический пакет SPSS IBM Statistic v26. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05, при сравнении трех и более групп – 0,017 (по показаниям применялась поправка Бонферрони). Для определения адекватных статистических критериев во всех случаях проводилась комплексная проверка типа распределения и соблюдения необходимых условий применения критериев. По показаниям применялись критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, одно- и многофакторный линейный регрессионный анализ, критерии Фридмана и Вилкоксона.

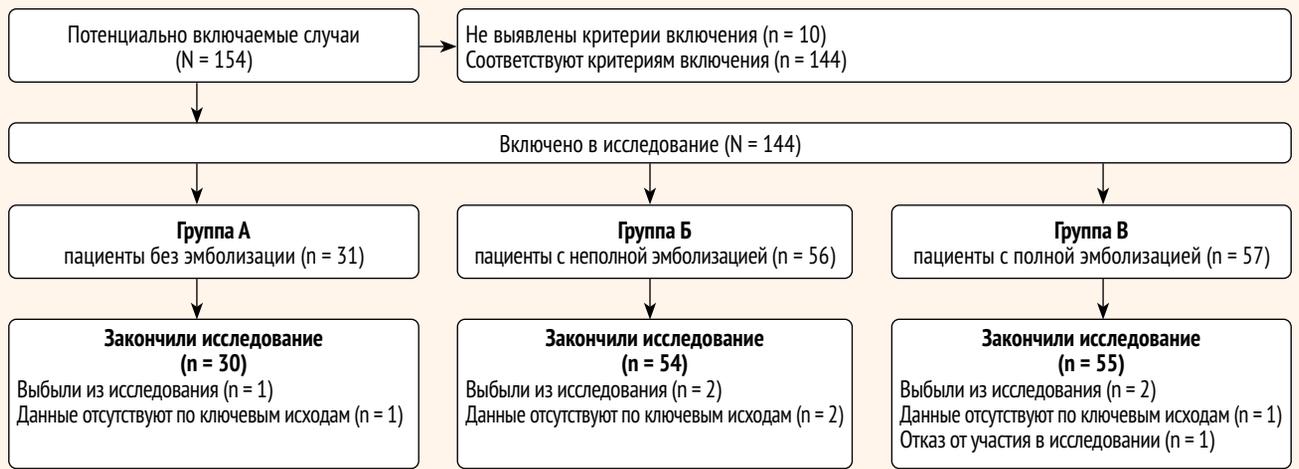
РЕЗУЛЬТАТЫ

Блок-схема дизайна исследования представлена на *рис. 1*.

Все пациенты, завершившие исследование ($n = 139$), были распределены по группам в зависимости от степени предоперационной эмболизации:

- в группе А (отсутствие эмболизации) исследование завершили 30 пациентов (*рис. 1*), из них первичными были 73,3% пациентов ($n = 22$). Пациенты, имеющие в анамнезе заболевания нерадикальную попытку удаления ювенильной ангиофибромы ($n = 8$) включались в группу А только в отсутствие эмболизации на предшествующем этапе лечения. Диагностическая ангиография была выполнена 6,7% ($n = 2$) пациентов. Всем пациентам проводилось эндоскопическое клипирование крупных сосудов, питающих новообразование.

- **Рисунок 1.** Блок-схема дизайна исследования
- **Figure 1.** Flowchart of the study design



- **Таблица 1.** Результаты сравнительного анализа безопасности и эффективности проводимого хирургического лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации
- **Table 1.** Comparative safety and effectiveness of surgical management of JNA considering preoperative vascular embolization (PVE) occlusion classes (non-embolized, incomplete and complete)

Исследуемый признак в группах исследования	Группы исследования			Результаты статистического анализа
	Группа А (n = 30)	Группа Б (n = 54)	Группа В (n = 55)	
Объем интраоперационной кровопотери, % ОЦК Me (Q1; Q3)	16,6 (10,6; 55,6)	21,9 (11,2; 40,4)	14,3 (7,6; 32,1)	$H_{(2)} = 5,292, p = 0,071$
Выполнение гемотрансфузии, n (%)	17 (56,7)	38 (70,4)	31 (56,4)	$\chi^2_{(2)} = 2,747, p = 0,253$
Общий объем гемотрансфузии*, мл Me (Q1; Q3)	300 (0; 820)	420 (0; 908)	310 (0; 620)	$H_{(2)} = 1,564, p = 0,336$
Продолжительность госпитализации (LOS), сутки Me (Q1; Q3)	7 (5; 8)	8 (6; 10)	9 (7; 13)	$H_{(2)} = 11,311, p = 0,003$ $U_{(A-B)} = 554,5, p = 0,016$ $U_{(A-B)} = 471,0, p = 0,001$ $U_{(B-B)} = 1281,5, p = 0,215$
До операции				
Затрудненное дыхание**, n (%)	4 (13,3)	8 (14,8)	5 (9,1)	$\chi^2_{(2)} = 0,775$ $p = 0,679$
Отсутствие носового дыхания**, n (%)	26 (86,7)	46 (85,2)	51 (90,9)	
PCS, в баллах M (SD)	44,97 (1,91)	44,31 (1,12)	45,32 (1,49)	$F_{2;138} = 0,263, p = 0,769$
MCS, в баллах M (SD)	40,56 (1,71)	45,82 (1,37)	43,35 (1,46)	$F_{2;138} = 1,235, p = 0,294$
Через 1 мес. после операции				
Комфортное дыхание**, n (%)	29 (96,7)	52 (96,3)	53 (96,4)	$\chi^2_{(2)} = 1,131,$ $p = 0,568$
Затрудненное дыхание**, n (%)	1 (3,3)	2 (3,7)	2 (3,6)	
PCS, в баллах M (SD)	48,46 (1,33)	47,76 (1,05)	47,36 (1,09)	$F_{2;138} = 0,234, p = 0,792$
MCS, в баллах M (SD)	46,64 (1,79)	45,82 (2,12)	43,35 (2,36)	$F_{2;138} = 2,422, p = 0,093$
Группа А – отсутствие эмболизации; группа Б – неполная эмболизация; группа В – полная эмболизация Physical component score (PSC) – физический компонент здоровья; Mental component score (MCS) – психологический компонент здоровья; ОЦК – объем циркулирующей крови * Общий объем гемотрансфузии рассчитывался с учетом объема переливания свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, тромбоцитарной массы, аутогемотрансфузии. ** Согласно рекомендациям ААО-HNS 26–50 баллов по шкале NOSE – затрудненное носовое дыхание, 51–100 баллов NOSE – отсутствие носового дыхания. Для оценки уровня значимости отличий применялись следующие критерии: $H_{(df)}$ – H-критерий Kruskal-Wallis с указанием количества степеней свободы; U-test – U-критерий Манна-Уитни применялся для проведения апостериорного сравнения; 0,017 – достоверный уровень значимости с учетом поправки Бонферрони (использовался в случае попарного сравнения 3 изучаемых групп)				

■ в группе Б (неполная эмболизация) завершили исследование 54 пациента, у которых при выполнении контрольной ангиографии после эмболизации было выявлено наличие остаточного кровоснабжения ангиофибромы. Из них первичными были 90,7% (n = 49) пациентов.

■ в группе В (полная эмболизация) отмечалось отсутствие контрастирования сосудистой сети ангиофибромы. Завершили исследование 55 пациентов, из них первичными были 81,8% (n = 45) пациентов.

Медиана (Q1; Q3) возраста пациентов, выраженного в годах, составила 13,5 (11,0;14,3) лет, 14 (12,0;15,0) лет и 14,0 (12,0;16,0) лет для групп А–В соответственно, при этом при распределении пациентов по группам отсутствовали клинически и статистически значимые различия (H-test = 1,583, p = 0,453). Кумулятивные результаты сравнительной оценки безопасности хирургического лечения и качества жизни и носового дыхания пациентов с ЮАНОЧ на пред- и послеоперационном этапах представлены в *табл. 1*.

Согласно данным, представленным в *табл. 1*, степень эмболизации не влияла на объем интраоперационной кровопотери ($H_{(2)} = 5,292$, p = 0,071), частоту необходимости выполнения гемотрансфузии ($\chi^2_{(2)} = 2,747$, p = 0,253), общий объем гемотрансфузии ($H_{(2)} = 1,564$, p = 0,336) и на суммарные показатели физического (PCS) и психологического (MCS) компонентов качества жизни ($F_{2;138} = 0,234$, p = 0,792 для PCS и $F_{2;138} = 2,422$, p = 0,093 для MCS) пациентов. Однако стоит отметить, что при неполной эмболизации (группа Б) объем кровопотери и, соответственно, частота и объем выполнения гемотрансфузии были клинически значимо выше, нежели при полной эмболизации (группа В) и при ее отсутствии (группа А).

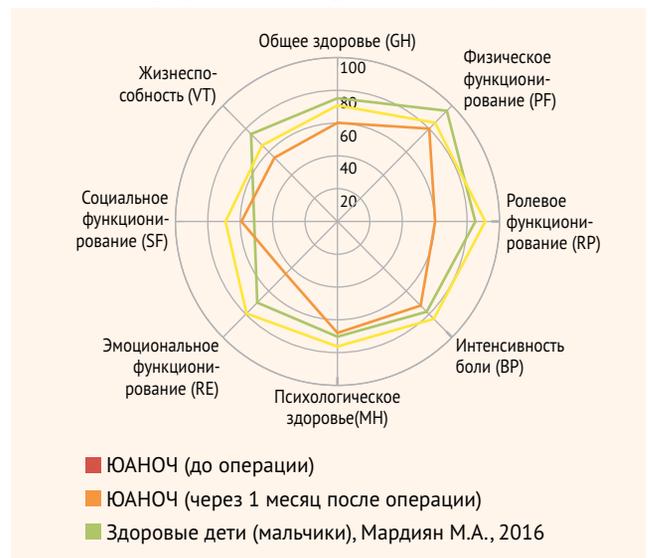
При сравнении с предоперационными данными после операции качество жизни пациентов клинически и статистически значимо улучшалось (Friedman test: $\chi^2 = 14,113$, p < 0,001 для PCS и $\chi^2 = 20,833$, p < 0,001 для MCS) вне зависимости от степени эмболизации (Wilcoxon test: p = 0,013, p = 0,001, p = 0,038 для PCS и p = 0,031, p = 0,001, p = 0,004 для MCS групп А–В соответственно) и в результате достигло показателей, сопоставимых со здоровыми подростками мужского пола той же возрастной группы [29]. Более подробное описание сравнительного анализа показателей качества жизни представлено на *рис. 2*.

Касательно субъективной оценки носового дыхания, представленной в *табл. 1*, на послеоперационном этапе преимущественно у всех пациентов (n = 134) в 96,4% отмечалось комфортное носовое дыхание согласно рекомендациям ААО-HNS по интерпретации данных NOSE через 1 мес. после операции, в то время как на предоперационном этапе не было ни одного пациента с комфортным дыханием, а 87,8% пациентов (n = 122) отмечали отсутствие носового дыхания. При этом степень эмболизации не влияла на качество носового дыхания в послеоперационном периоде ($\chi^2_{(2)} = 0,775$, p = 0,679).

Стоит отметить, что отсутствие эмболизации клинически и статистически значимо снижало показатель LOS ($H_{(2)} = 11,311$, p = 0,003, $U_{A-B} = 554,5$, p = 0,016, $U_{A-B} = 471,0$, p = 0,001), что также отражено в *табл. 1*. Прогностические

● **Рисунок 2.** Показатели качества жизни до и после операции пациентов с ЮАНОЧ и здоровых подростков той же возрастной группы согласно опроснику SF-36

● **Figure 2.** Assessment of quality of life of patients with JNA in the preand postoperative periods and healthy children of the same age group according to the SF-36 questionnaire



модели повышения LOS в зависимости от кривой обучения хирурга-оператора и медицинского учреждения, а также топографо-анатомических особенностей ЮАНОЧ представлены в *табл. 2, 3*.

Как представлено в *табл. 2*, такие переменные, как «наличие/отсутствие эмболизации», «степень эмболизации», «стадия Fisch-Andrews IIIa» согласно критерию шагового отбора исключения из модели были удалены из прогностической модели при значении вероятности переменной $\leq 0,01$. Порог кривой обучаемости хирурга-оператора <10 операций за предшествующий год в качестве хирурга-оператора при удалении ЮАНОЧ Fisch-Andrews >IIIa был также исключен из прогностической модели, а значит, порог кривой обучаемости для данных новообразований должен быть повышен. Таким образом, переменные «опыт хирурга <10 операций за предшествующий год» и «стадия Fisch-Andrews >IIIa» повышают LOS на 2–5 суток, переменные «год операции» и «стадия Fisch-Andrews <IIIa» снижают LOS на 3 и более суток. Прогностическая модель, представленная в *табл. 3*, может быть рекомендована к применению в рутинной клинической практике.

Графическое представление влияния прогностических факторов и степени эмболизации на показатель LOS отражено на *рис. 3*.

Согласно данным, представленным на *рис. 3*, наблюдается повышение LOS в случае наличия таких прогностических факторов, как «кривая обучения хирурга-оператора (опыт <10 операций в качестве хирурга-оператора при удалении ЮАНОЧ)», а также «стадия Fisch-Andrews \geq IIIa» и при отсутствии прогностического влияния степени эмболизации, что также отражено в *табл. 2*, при этом графики, описывающие влияние степени эмболизации и стадии Fisch-Andrews схожи, что представлено на *рис. 3*.

● **Таблица 2.** Прогностические модели повышения длительности пребывания пациента в стационаре в зависимости от стадии Fisch-Andrews

● **Table 2.** Prognostic models for length of stay (LOS) increase prediction considering Fisch-Andrews staging system

Изучаемая переменная	b	95% ДИ для b		В (стандарт. b)	p
		нижний показатель	верхний показатель		
Стадия Fisch-Andrews <IIIa					
Константа (b0)	13,907	10,921	16,893	-	<0,001
Год операции	-0,974	-1,470	-0,479	-0,344	<0,001
Опыт хирурга <10 операций за предшествующий год	2,059	0,305	3,814	0,204	0,022
Стадия Fisch-Andrews <IIIa	-2,828	-4,288	-1,369	-0,280	<0,001
R ² (коэффициент детерминации) = 0,288 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = -0,001 (p = 0,658); adjusted R ² (скорректированное значение коэффициента детерминации согласно формуле Стейна) для 1-го блока = 0,239, для 2-го блока = 0,250; метод ввода переменных – Backward, переменная «степень эмболизации» исключена во 2-м блоке					
Стадия Fisch-Andrews IIIa					
Константа (b0)	12,232	9,234	15,230	-	<0,001
Год операции	-0,888	-1,406	-0,371	-0,313	0,001
Опыт хирурга <10 операций за предшествующий год	2,025	0,184	3,865	0,201	0,031
R ² = 0,212 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = -0,000 (p = 0,858), для 3-го блока ΔR ² = -0,003 (p = 0,494); adjusted R ² для 1-го блока = 0,158, для 2-го блока = 0,158, для 3-го блока = 0,155; метод ввода переменных – Backward, переменные «стадия Fisch-Andrews IIIa» и «степень эмболизации» исключены во 2-м и 3-м блоках соответственно					
Стадия Fisch-Andrews >IIIa					
Константа (b0)	14,204	12,265	16,143	-	<0,001
Год операции	-1,304	-1,704	-0,904	-0,460	<0,001
Стадия Fisch-Andrews >IIIa	4,862	2,987	6,738	0,366	<0,001
R ² = 0,335 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = -0,008 (p = 0,200), для 3-го блока ΔR ² = -0,012 (p = 0,117); adjusted R ² для 1-го блока = 0,290, для 2-го блока = 0,292, для 3-го блока = 0,289; метод ввода переменных – Backward, переменные «степень эмболизации» и «опыт хирурга <10 операций за предшествующий год» исключены во 2-м и 3-м блоках соответственно					

● **Таблица 3.** Прогностическая модель изменения показателя продолжительности пребывания пациента с ЮАНОЧ в стационаре

● **Table 3.** Prognostic model for length of stay (LOS) increase prediction in JNA patients

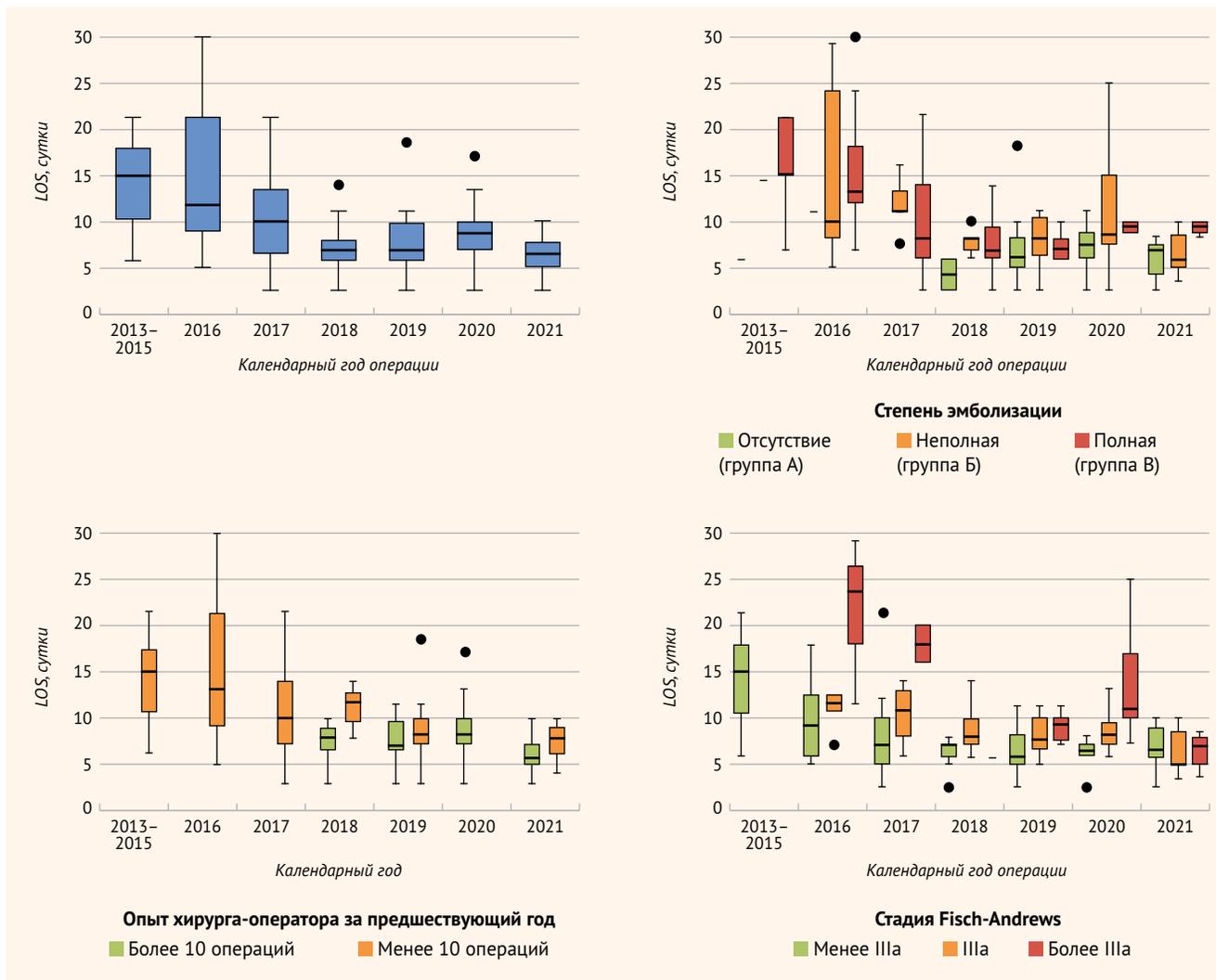
Изучаемая переменная	b	95% ДИ для b		В (стандарт. b)	p
		нижний показатель	верхний показатель		
Константа (b0)	8,948	5,925	11,971	-	<0,001
Год операции	-1,067	-1,547	-0,588	-0,376	<0,001
Опыт хирурга <10 операций за предшествующий год	1,708	0,016	3,400	0,169	0,048
Стадия Fisch-Andrews	2,475	1,528	3,421	0,365	<0,001
Переменная «стадия Fisch-Andrews» рассматривает 3 категории (<IIIa; IIIa; >IIIa). R ² = 0,353 для блока 1 (p < 0,001), для 2-го блока ΔR ² = -0,004 (p = 0,355), для 3-го блока ΔR ² = -0,009 (p = 0,185); adjusted R ² для 1-го блока = 0,298, для 2-го блока = 0,303, для 3-го блока = 0,305; метод ввода переменных – Backward, переменные «степень эмболизации» и «выполнение гемотрансфузии» исключены во 2-м и 3-м блоках соответственно					

Результаты сравнительного анализа показателей LOS и стоимости койко-дня (cost-per-day – CPD) в зависимости от степени эмболизации, наличия/отсутствия гемотрансфузии и календарного года выполнения операции представлены на рис. 4, 5. При расчете общих затрат на проведение лечения учитывались прямые и непрямые затраты (табл. 4).

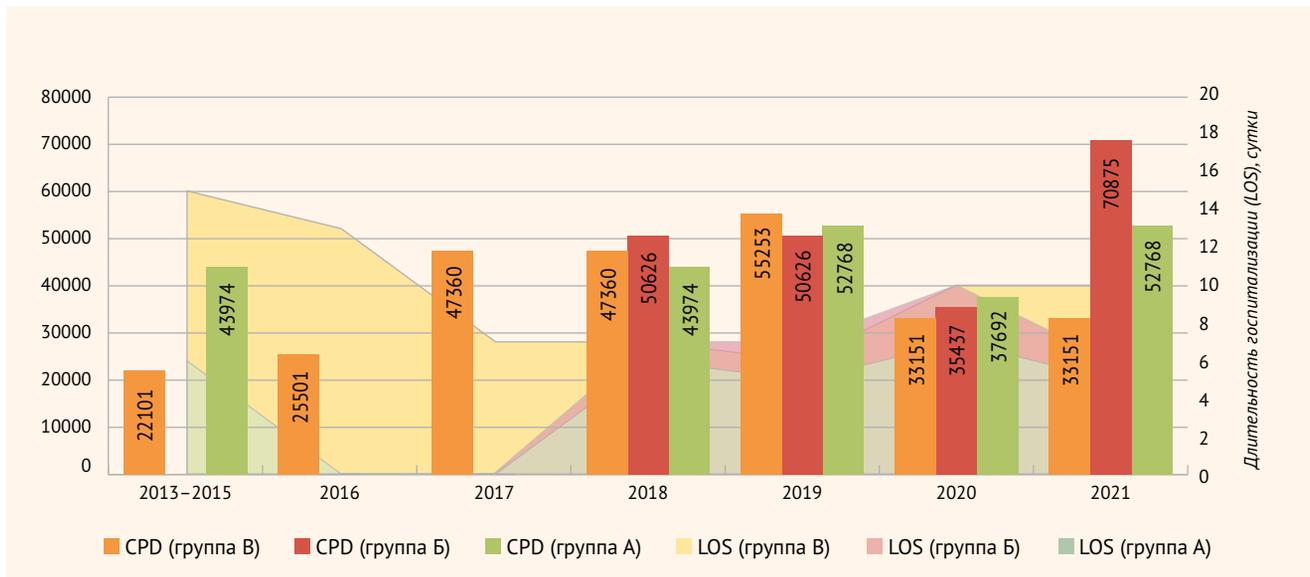
Согласно представленным данным, в случае наличия гемотрансфузии показатели LOS оказывались клинически

значимо выше, а показатели CPD, соответственно, ниже (рис. 4, 5). При этом с повышением опыта медицинского учреждения показатель LOS снижался, что также находит подтверждение в прогностической модели (табл. 3). Сокращение LOS значимо снижает общую стоимость лечения пациента. Так, согласно данным, представленным на рис. 4, 5, наиболее неблагоприятными фармакоэкономическими характеристиками обладает метод неполной

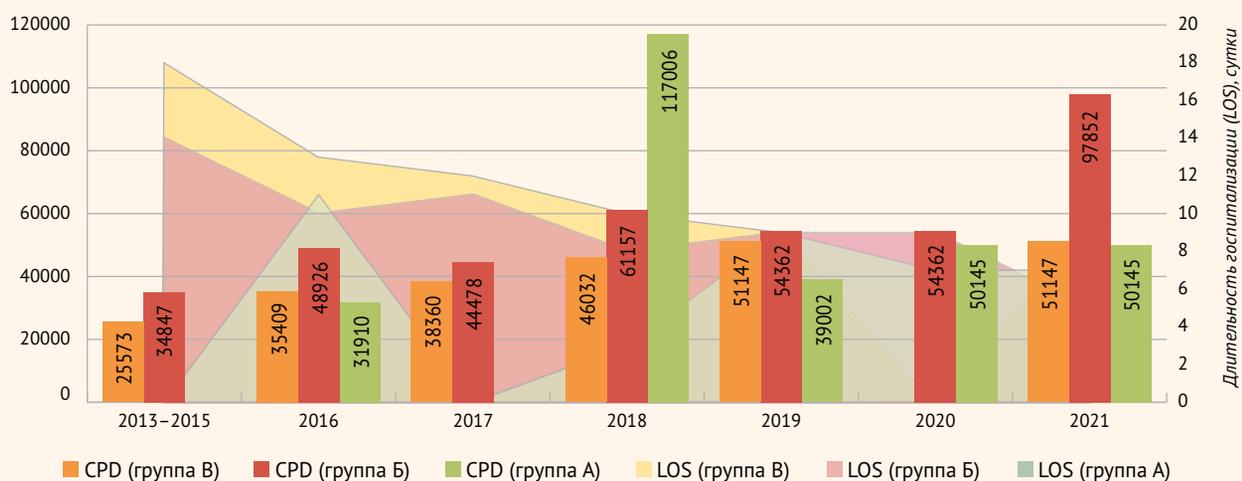
● **Рисунок 3.** Продолжительность пребывания пациентов с ЮАНОЧ в условиях стационара в зависимости от факторов риска
 ● **Figure 3.** Length of stay (LOS) in patients with JNA according to prognostic factors



● **Рисунок 4.** Продолжительность госпитализации (LOS) и стоимость койко-дня (CPD) в зависимости от степени эмболизации и календарного года лечения при отсутствии гемотрансфузии
 ● **Figure 4.** Length of stay (LOS) and cost-per-day (CPD) considering of the PVE occlusion class and the year of surgery in the absence of blood transfusion



- **Рисунок 5.** Продолжительность госпитализации (LOS) и стоимость койко-дня (CPD) в зависимости от степени эмболизации и календарного года лечения в случае наличия гемотрансфузии
- **Figure 5.** Length of stay (LOS) and cost-per-day (CPD) considering of the PVE occlusion class and year of surgery in the presence of blood transfusion



- **Таблица 4.** Кумулятивные результаты оценки стоимости и эффективности, коэффициента «затраты-полезность» лечения ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии
- **Table 4.** Cumulative results of the value, EQ-5D and CUR of JNA treatment considering the PVE occlusion class

Исследуемая группа	Наличие гемотрансфузий	Стоимость, руб. Ме (Q1; Q3)	Оценка эффективности (EQ-5D) Ме (Q1; Q3)	Коэффициент «затраты-полезность» Ме (Q1; Q3)
Группа А	Нет	263 844 (239169; 272531)	0,938 (0,898; 0,960)	281283 (293920; 278808)
	Да	351 020 (321728; 382492)	0,942 (0,907; 0,962)	372632 (380364; 366294)
Группа Б	Нет	354 379 (343573; 396225)	0,935 (0,882; 0,961)	379014 (389338; 370510)
	Да	489 260 (476244; 498016)	0,922 (0,873; 0,956)	530650 (520094; 490418)
Группа В	Нет	331 519 (324416; 340381)	0,921 (0,876; 0,954)	359955 (550484; 503985)
	Да	460 329 (448038; 475394)	0,909 (0,798; 0,949)	506412 (409135; 344240)

Группа А – отсутствие эмболизации; группа Б – неполная эмболизация; группа В – полная эмболизация

эмболизации вне зависимости от наличия или отсутствия гемотрансфузии.

В связи с выявленным влиянием степени эмболизации и наличия гемотрансфузии на стоимость лечения и продолжительность госпитализации (рис. 4, 5), а также с целью проведения адекватного дальнейшего фармакоэкономического анализа все пациенты были разделены на 6 подгрупп в зависимости от степени эмболизации опухоли на предоперационном этапе и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии:

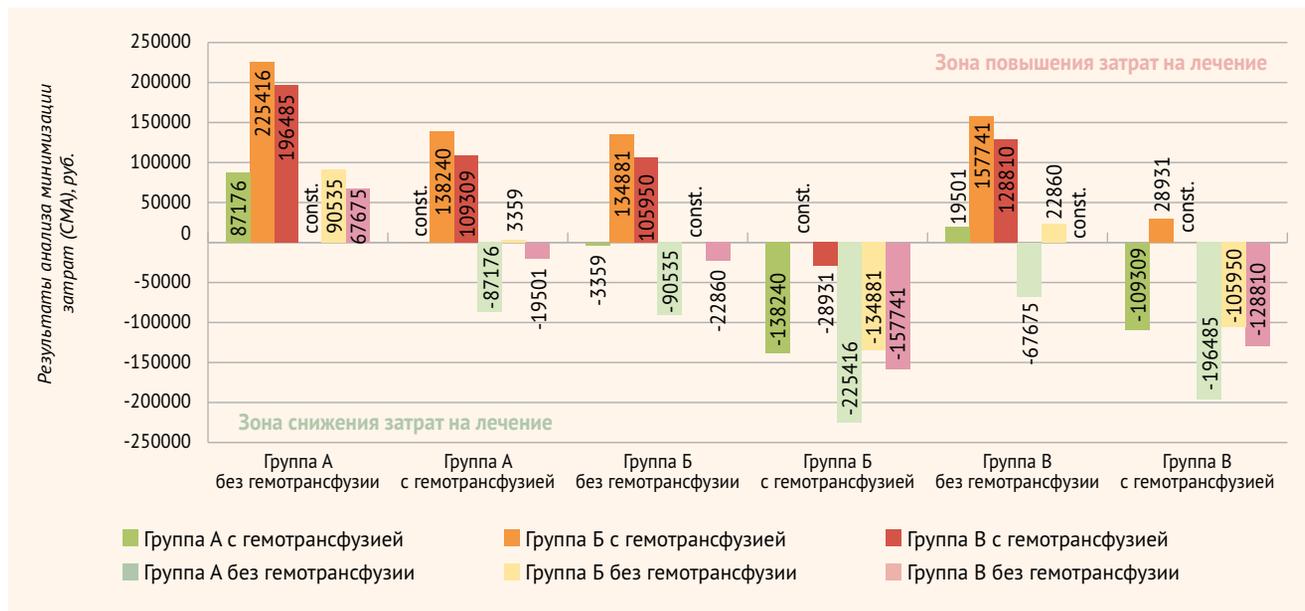
- без эмболизации (группа А) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- с неполной эмболизацией (группа Б) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- с полной эмболизацией (группа В) и без интраоперационной гемотрансфузии;
- без эмболизации (группа А), с интраоперационной гемотрансфузией;
- с неполной эмболизацией (группа Б), с интраоперационной гемотрансфузией;

■ с полной эмболизацией (группа В), с интраоперационной гемотрансфузией.

Для каждого пациента был проведен расчет прямых и непрямых затрат, показателя общих затрат (стоимость, руб.) на проведенное лечение, также было произведено мапирование результатов субъективной оценки пациентами качества жизни согласно опроснику SF-36 в показатели, характеризующие эффективность лечения (EQ-5D) по группам пациентов в зависимости от степени эмболизации опухоли на предоперационном этапе и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии. Данные вычисления позволили определить CUR для каждой группы пациентов. В связи с громоздкостью вычислений были представлены кумулятивные результаты проведенных расчетов стоимости лечения, оценок эффективности проведенного лечения и показателей CUR (табл. 4).

Согласно данным, представленным в табл. 4, наименьшим значением CUR, а значит, и наилучшей фармакоэкономической приемлемостью обладал метод эндоскопического клипирования в отсутствие эмболизации

- **Рисунок 6.** Результаты анализа минимизации затрат хирургического лечения ювенильной ангиофибромы в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия гемотрансфузии
- **Figure 6.** Cost-minimization analysis (CMA) of JNA treatment considering of PVE occlusion class and absence/presence of blood transfusion



и интраоперационной гемотрансфузии (281 283 против 379 014 и 359 955 для групп А–В в отсутствие гемотрансфузии). В случае наличия интраоперационной гемотрансфузии метод эндоскопического клипирования в отсутствие эмболизации также оказался наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения (372 632 против 530 650 и 506 412 для групп А–В в случае наличия гемотрансфузии). Наиболее высоким показателем CUR вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии обладал метод неполной эмболизации, что демонстрирует клинически значимые недостатки неполной эмболизации с точки зрения фармакоэкономической оценки (табл. 4).

С учетом того, что эффективность сравниваемых методов лечения не отличалась в зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия гемотрансфузии (табл. 1), инкрементальный фармакоэкономический анализ не проводился. Был проведен расчет показателей CMA (рис. 6), а также оценка на основе рекомендаций Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR) (табл. 5).

Согласно результатам проведенного CMA (рис. 6), можно сделать следующий вывод: проведение эмболизации преимущественно повышает стоимость лечения. Так, метод лечения ювенильной ангиофибромы, представленный в группе А (отсутствие эмболизации), при котором проводится эндоскопическое клипирование крупных фидерных сосудов ЮАНОЧ в отсутствие интраоперационной гемотрансфузии, является строго предпочтительным по сравнению с остальными сравниваемыми методами лечения (согласно данным, представленным в табл. 4 и 5, а также на рис. 6). При этом снижение затрат в группе Б (неполная эмболизация) представлено только в случае сравнения неполной эмболизации в отсутствие гемо-

● **Таблица 5.** Результаты расчета порога готовности платить с учетом паритета покупательской способности и без него при лечении ЮАНОЧ

● **Table 5.** Willingness to pay (WTP) with purchasing power parity (PPP) for the management of JNA

Степень учета паритета покупательской способности (ППС)	ВВП на душу населения, руб.	ВВП на душу населения по данным всемирного банка на 2019 г., USD	ПГП, руб.	ПГП, USD
без учета ППС*	794 971	11273	2 384 915	33 819
с учетом ППС**	669 064	28053	2 007 192	84 159

* В номинальном выражении 1 USD = 70,52 руб. (по курсу на 30.10.2021 г.).
** 1 USD = 23,85 руб. (с учетом ППС, рассчитанной по индексу Биг Мака)

трансфузии с наличием гемотрансфузии (медиана снижения затрат составляет 134 881 руб.), а также в случае сравнения неполной эмболизации в отсутствие гемотрансфузии с полной эмболизацией при наличии гемотрансфузии (медиана снижения затрат составляет 105 950 руб.). Снижение затрат в случае наличия эмболизации (медиана составляет 19 501 руб.) возможно только в случае сравнения полной эмболизации в отсутствие гемотрансфузии при наличии гемотрансфузии в отсутствие эмболизации. Результаты расчета ПГП приведены в табл. 5.

Согласно данным, представленным в табл. 5, 4, общая стоимость всех сравниваемых методов лечения (263 844–489 260 руб.), а также CUR (281 283–530 650) не превышала рассчитанного ПГП с учетом ППС (2 007 192 руб.) в условиях системы здравоохранения РФ на момент окончания 2021 г. – начала 2022 г. Так, согласно результатам анализа «готовности платить» полная

и неполная эмболизация являются затратно-эффективными методами лечения, однако строго предпочтительным методом лечения является эндоскопическое клипирование крупных фидерных сосудов ЮАНОЧ в отсутствие эмболизации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов проведенного комплексного исследования с данными, описанными в литературе, затрудняет отсутствие адекватного фармакоэкономического анализа (согласно проведенному обзору литературы) методов лечения ЮАНОЧ с учетом степени эмболизации ЮАНОЧ и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии. Так, в статьях [27, 28], затрагивающих фармакоэкономический анализ хирургического лечения ЮАНОЧ, рассматриваются такие показатели, как «продолжительность госпитализации» (LOS) и «стоимость койко-дня» (CPD), а также общая стоимость лечения, при этом учитываются только прямые затраты. На момент написания данной статьи не было выявлено исследований, в которых проводился бы анализ «затраты-эффективности» (CEA) (в т. ч. коэффициента «затраты-полезность» (CUR)), тем более сравнительный анализ, характеризующий соотношение затрат и эффективности при трансназальном эндоскопическом удалении ЮАНОЧ в зависимости от степени эмболизации.

В ходе комплексного сравнительного фармакоэкономического анализа хирургического лечения ЮАНОЧ было выявлено, что фармакоэкономическая приемлемость метода не только зависит от степени эмболизации, проводимой на предоперационном этапе, но и от наличия/отсутствия гемотрансфузии. Также в ходе проведенного исследования были выявлены прогностические факторы повышения значений LOS: «опыт хирурга <10 операций за предшествующий год» и «стадия Fisch-Andrews >IIIa» повышают LOS на 2–5 суток, переменные «год операции» и «стадия Fisch-Andrews <IIIa» снижают LOS на 3 и более суток. При сравнительном анализе результатов данного исследования и зарубежного опыта, описанного в литературе, важно отметить, что согласно проведенному многофакторному регрессионному анализу каждый год опыта специализированного медицинского учреждения снижает LOS на 1 сутки, в то время как по данным J.S. Choi et al., опубликованным в 2020 г., – на 0,14 суток [28]. Это может быть объяснено не только стремительным ростом опыта хирургической бригады и стационара (139 пациентов в условиях одного учреждения за 8,5 лет против 614 пациентов в 4 000 госпиталей за 19 лет), но и становлением и укреплением систем «быстрый путь в хирургии» (fast track surgery – FTS) и «ускоренное восстановление после хирургических операций» (enhanced recovery after surgery – ERAS) в условиях отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в частности и в системе здравоохранения РФ в целом. При этом не менее важно отметить, что согласно полученным

в ходе исследования данным, степень эмболизации, несмотря на наличие клинически значимых различий (медиана 7 суток против 8–9 суток для групп А–В), не является прогностическим фактором изменения показателя LOS, уступая место топографо-анатомическим особенностям новообразования и опыту хирургической бригады и стационара. В то время как по данным J.S. Choi et al. наличие эмболизации не только является прогностическим фактором изменения LOS, но и снижает, а не повышает, LOS на 1 сутки ($p = 0,038$) [27]. Это может быть объяснено тем, что J.S. Choi et al. при проведении регрессионного анализа вовсе не учитывали клинически значимые анатомо-топографические особенности ЮАНОЧ и опыт хирурга-оператора, а опыт госпиталей был значительно ниже (473 пациента в 4 000 госпиталей за 19 лет против 139 пациентов в условиях одного учреждения за 8,5 лет). Однако можно сделать вывод о том, что ППП и общая стоимость лечения ЮАНОЧ в США и РФ не сопоставимы:

- ППП с поправкой на ППС для США в период с 1997 по 2016 г. составлял до 174 063 долларов США по данным Всемирного банка, для РФ в течение 2013–2021 гг. – до 84 159 долл. США (по курсу на 30.10.2021 г.);
- наличие эмболизации фидерных сосудов ЮАНОЧ в США по данным J.S. Choi et al. повышает общую стоимость лечения на 35 631 доллар [27], а в РФ на примере опыта НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева – преимущественно повышает (разница затрат по данным исследования составила от сокращения стоимости на 19 501 руб. до повышения на 225 416 руб., что соответствует 3 196 долл. США по курсу на 30.10.2021 г.).

Резюмируя результаты фармакоэкономической оценки хирургического лечения ЮАНОЧ, следует отметить, что несмотря на то, что стоимость (263 844–489 260 руб.) и показатели CUR (281 283–530 650) всех сравниваемых методов лечения не превышали ППП с учетом ППС (2 007 192 руб.), наиболее благоприятными показателями фармакоэкономической приемлемости обладала тактика лечения ЮАНОЧ, представленная в группе А (отсутствие эмболизации при наличии интраоперационного клипирования фидерных сосудов ЮАНОЧ) в условиях отсутствия гемотрансфузии, худшими – группа Б (неполная эмболизация) вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии. Важно отметить, что согласно ранее проведенным исследованиям, степень эмболизации не влияет на радикальность и безопасность проводимого лечения ЮАНОЧ в случае оказания медицинской помощи в условиях специализированного центра. На основании проведенных исследований был предложен и оптимизирован риск-адаптированный алгоритм показаний к проведению эмболизации [30, 31].

Хирургическое лечение ювенильной рабдомиосаркомы I–VIa стадий по Fisch-Andrews рекомендуется выполнять в специализированном центре. Это позволяет достичь ускоренного выздоровления пациентов, минимизировать периоперационные риски, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения на фоне снижения затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое трансаназальное эндоскопическое лечение ЮАНОЧ в условиях специализированного центра вне зависимости от степени эмболизации и наличия/отсутствия интраоперационной гемотрансфузии является финансово приемлемым методом лечения для системы здравоохранения РФ. Однако с точки зрения комплексного сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» наиболее фармакоэкономически приемлемым методом лечения остается отсутствие эмболизации с интраоперационным клипированием

фидерных сосудов ЮАНОЧ в условиях отсутствия гемотрансфузии, наименее приемлемым – неполная эмболизация вне зависимости от наличия/отсутствия гемотрансфузии, что повышает социально-экономическую значимость стандартизации риска-адаптированного алгоритма показаний к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ЮАНОЧ в отсутствие снижения радикальности и безопасности проводимого лечения.



Поступила / Received 28.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2022
Принята в печать / Accepted 15.05.2022

Список литературы / References

1. Вerezgov V.A. Юношеская ангиофиброма носоглотки и основания черепа. Эпидемиология, этиология и патогенез. (Обзор литературы за 120 лет). *Российская оториноларингология*. 2009;(6):144–148. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565256/>.
2. Verezgov V.A. Juvenile angiofibroma of nasopharynx and skull base. Epidemiology, aetiology and pathogenesis. (Literature review over 120 years). *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(6):144–148. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14565256>.
3. Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А., Перич Б. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания синоназальной области у детей. *Российская ринология*. 2019;27(1):41–48. <https://doi.org/10.17116/rosri-20192701141>.
Kryukov A.I., Nosulya E.V., Kim I.A., Perich B. The benign tumours and tumour-like conditions of the sino-nasal region in the children. *Russian Rhinology*. 2019;27(1):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosri-20192701141>.
4. Дайхес Н.А., Яблонский С.В., Давудов Х.Ш., Куян С.М. Юношеская ангиофиброма основания черепа. Moscow: Медицина; 2005. 216 с.
Daikhes N.A., Yablonskij S.V., Davudov X.Sh., Kuyan S.M. *Juvenile nasopharyngeal angiofibroma*. M.: Meditsina; 2005. 216 p. (In Russ.)
5. Nonogaki S., Campos H.G.A., Butugan O., Soares F.A., Mangone F.R.R., Torloni H. et al. Markers of vascular differentiation, proliferation and tissue remodeling in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Exp Ther Med*. 2010;1(6):921–926. <https://doi.org/10.3892/etm.2010.141>.
6. Юнусов А.С., Закариев А.С. Особенности ведения больных с юношеской ангиофибромой основания черепа. *Российская оториноларингология*. 2009;(1):385–389.
Yunusov A.S., Zakariyev A.S. Features of patient management with juvenile angiofibroma of the skull base. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(1):385–389. (In Russ.)
7. Gullane P.J., Davidson J., O'Dwyer T., Forte V. Juvenile angiofibroma: a review of the literature and a case series report. *Laryngoscope*. 1992;102(8):928–933. <https://doi.org/10.1288/00005537-199208000-00014>.
8. Lund V.J., Stammberger H., Fokkens W.J., Beale T., Bernal-Sprekelsen M., Eloy P. et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl*. 2014;24:1–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24720000/>.
9. Allensworth J.J., Troob S.H., Lanciault C., Andersen P.E. High-grade malignant transformation of a radiation-naïve nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E2425–E2427. <https://doi.org/10.1002/hed.24378>.
10. Cortes-Santiago N., Patel K. Review of pediatric head and neck neoplasms that raise the possibility of a cancer predisposition syndrome. *Head Neck Pathol*. 2021;15(1):16–24. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01292-x>.
11. Anjum S., Temkar S., Chawla R., Garg G. Occurrence of hemi-central retinal artery occlusion following embolization in a case of recurrent juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(6):385–387. <https://doi.org/10.3928/23258160-20190605-07>.
12. Christensen N.P., Smith D.S., Barnwell S.L., Wax M.K. Arterial embolization in the management of posterior epistaxis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(5):748–753. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.07.041>.
13. Liang X., Guo P., Ding N., Chen G. Clinical application of internal carotid artery occlusion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(30):2442–2446. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711205/>.
14. López F., Triantafyllou A., Snyderman C.H., Hunt J.L., Suárez C., Lund V.J. et al. Nasal juvenile angiofibroma: Current perspectives with emphasis on management. *Head Neck*. 2017;39(5):1033–1045. <https://doi.org/10.1002/hed.24696>.
15. Moreau S., De Rugy M.G., Babin E., Courtheoux P., Valdazo A. Supraselective embolization in intractable epistaxis: review of 45 cases. *Laryngoscope*. 1998;108(6):887–888. <https://doi.org/10.1097/00005537-199806000-00018>.
16. Ogawa A.I., Fornazieri M.A., da Silva L.V., Pinna F.R., Voegels R.L., Sennes L.U. et al. Juvenile angiofibroma: major and minor complications of preoperative embolization. *Rhinology*. 2012;50(2):199–202. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.086>.
17. Onerci M., Gumus K., Cil B., Eldem B. A rare complication of embolization in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(3):423–428. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.10.015>.
18. Siniluoto T.M., Luotonen J.P., Tikkakoski T.A., Leinonen A.S., Jokinen K.E. Value of pre-operative embolization in surgery for nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol*. 1993;107(6):514–521. <https://doi.org/10.1017/s002221510012359x>.
19. Terzian A.E. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma – transantral microsurgical approach. In: Stamm A.C., Draf W. (eds.) *Micro-endoscopic surgery of the paranasal sinuses and the skull base*. Berlin: Springer; 2000. 611 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-57153-4_42.
20. Ягудина Р.И., Скулкова Р.С. Основы фармакоэкономического анализа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2011;(2):56–59. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoeconomicheskogo-analiza/viewer>.
21. Yagudina R.I., Skulkova R.S. Principles of pharmacoeconomics analysis. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2011;(2):56–59. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoeconomicheskogo-analiza/viewer>.
22. Серпик В.Г., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты-эффективность»? *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2019;7(2):5–8. <https://doi.org/10.30809/phe.2.2019.1>.
23. Serpik V.G., Yagudina R.I., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomics of innovations or innovations in pharmacoeconomics: a "relative value" analysis instead of a "cost-effectiveness" analysis? *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(2):5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.30809/phe.2.2019.1>.
24. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2011;4(3):3–6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-provedeniya-analiza-zatrat-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy/viewer>.
25. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Komarov I. The methodology for cost analysis in pharmacoeconomic researches. *Farmakoeconomika*. 2011;4(3):3–6. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-provedeniya-analiza-zatrat-pri-provedenii-farmakoeconomicheskikh-issledovaniy/viewer>.
26. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. *Фармакоэкономика*. 2-е изд. Ростов н/Д: Феникс; 2018. 238 с.
27. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. *Pharmacoeconomics*. 2nd ed. Rostov on Don: Feniks; 2018. 238 p. (In Russ.)
28. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2017;5(3):5–15. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_370.html.
29. Yagudina R.I., Serpik V.G., Babiy V.V., Ugrehelidze D.T. Criteria of efficiency in pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(3):5–15. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_370.html.
30. Leong S.C. A systematic review of surgical outcomes for advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial involvement. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1125–1131. <https://doi.org/10.1002/lary.23760>.
31. Tan G., Ma Z., Long W., Liu L., Zhang B., Chen W. et al. Efficacy of Preoperative Transcatheter Arterial Embolization for Nasopharyngeal Angiofibroma: A Comparative Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(6):836–844. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1587-3>.

26. Lutz J., Holtmannspötter M., Flatz W., Meier-Bender A., Berghaus A., Brückmann H., Zengel P. Preoperative embolization to improve the surgical management and outcome of juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) in a single center: 10-year experience. *Clin Neuroradiol.* 2016;26(4):405–413. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0374-2>.
27. Choi J.S., Yu J., Lovin B.D., Chapel A.C., Patel A.J., Gallagher K.K. Effects of preoperative embolization on juvenile nasopharyngeal angiofibroma surgical outcomes: a study of the kids' inpatient database. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2022;83(1):76–81. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716676>.
28. Yu J., Choi J.S., Giannoni C., Patel A.J., Gallagher K.K. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma outcomes and cost: analysis of the kids' inpatient database. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(5):498–504. <https://doi.org/10.1177/0003489419896597>.
29. Мардиян М.А., Мкртчян С.А., Чопикян А.С., Дунамалян Р.А. Оценка качества жизни детей школьного возраста при ЛОР-патологии с помощью SF-36 международного опросника. В: *Лучшая научная статья 2016, г. Пенза, 30 ноября 2016 г.* Пенза: Наука и просвещение; 2016. С. 370–374. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27409167>.
30. Мардиян М.А., Мкртчян С.А., Чопикян А.С., Дунамалян Р.А. Assessment of the quality of life of school-age children with ENT pathology using the SF-36 international questionnaire. In: *Best Research Paper 2016, Penza, November 30, 2016.* Penza: Nauka i prosveshchenie; 2016, pp. 370–374. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27409167>.
31. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Зябкин И.В., Фролов С.В., Яременко Е.Ю. Строго консервативные показания к проведению эндоваскулярной окклюзионной эмболизации ювенильной ангиофибромы носоглотки и основания черепа – основа алгоритма уменьшения объема интраоперационной кровопотери и профилактики гемотрансфузии гемотрансфузии. *Голова и шея.* 2021;9(1):20–34. Режим доступа: <https://hnj.science/strogo-konservativnye-pokazaniya-k-provedeniyu-endovaskulyarnj-okklyuzionnoj-embolizacii-yuvenilnoj-angiofibromy-nosoglotki-i-osnovaniya-cherepa-osnova-algoritma-umensheniya-obema-intraoper/>.
32. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Зябкин И.В., Фролов С.В., Яременко Е.Ю. Strictly conservative indications for endovascular occlusive embolization as the algorithm basis for the intraoperative blood loss reduction and blood transfusion prevention in the juvenile nasopharynx and skull base angiofibromas. *Head and Neck Russian Journal.* 2021;9(1):20–34. (In Russ.) Available at: <https://hnj.science/strogo-konservativnye-pokazaniya-k-provedeniyu-endovaskulyarnj-okklyuzionnoj-embolizacii-yuvenilnoj-angiofibromy-nosoglotki-i-osnovaniya-cherepa-osnova-algoritma-umensheniya-obema-intraoper/>.
33. Зябкин И.В., Яременко Е.Ю., Юнусов А.С., Грачев Н.С. Оптимизация алгоритма диагностики, маршрутизации и хирургического лечения новообразований параменингеальной локализации у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(2):99–108. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-99-108>.
34. Зябкин И.В., Яременко Е.Ю., Юнусов А.С., Грачев Н.С. Optimization of the algorithm for diagnosis, management, and surgical treatment of parameningeal tumors in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(2):99–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-99-108>.

Информация об авторах:

Зябкин Илья Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; директор, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; dr.zyabkin@gmail.com

Яременко Екатерина Юрьевна, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии, ассистент, заведующая учебной частью кафедры хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; selvaggio@yandex.ru

Юнусов Аднан Султанович, д.м.н., профессор, заместитель директора по детству, руководитель научно-клинического отдела детской ЛОР-патологии, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; doctoradnan@mail.ru

Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н. профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 9040100@mail.ru

Грачев Николай Сергеевич, д.м.н., доцент, заместитель генерального директора – директор Института детской хирургии и онкологии, заведующий кафедрой хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; nick-grachev@yandex.ru

Information about the authors:

Ilya V. Zyabkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Director, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; dr.zyabkin@gmail.com

Ekaterina Yu. Iaremenco, Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Lecturer at the Department of Surgery with a Course of Oncology, Pediatric and Reconstructive Plastic Surgery, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; selvaggio@yandex.ru

Adnan S. Yunusov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Childhood, Head of Scientific and Clinical Department of Pediatric ENT Pathology, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; doctoradnan@mail.ru

Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 9040100@mail.ru

Nikolai S. Grachev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Pediatric Surgery and Oncology Institute, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; nick-grachev@yandex.ru