

## АНОТАЦІЯ

**Малишева О.Ю.** Рання діагностика вестибулярних шваном (отоневрологічна і інструментальна). — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». — Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, 2021 р.

Частота діагностики вестибулярної шваноми (ВШ) в Україні на пізніх стадіях захворювання досягає 85%. Цей факт обґрунтовує нагальну потребу удосконалення ранньої комплексної діагностики ВШ щодо прогнозування перебігу захворювання, ефективності і якості лікування.

В дослідженні встановлено відмінності для кожної стадії перебігу ВШ шляхом уточнення типового профілю клінічних симптомів і з залученням статистичних методів. Доведено, що результати комп'ютерної стабілографії (КС) є статистично значущими для об'єктивізації статокоординаторних порушень у пацієнтів із ВШ.

**Мета роботи** – удосконалення ранньої діагностики вестибулярної шваноми на основі аналізу клініко-анамнестичних даних і оцінки (якісної й кількісної) клінічних симптомів, у тому числі кохлеовестибулярної симптоматики з обґрунтуванням схем обстеження та його об'єму.

### **Завдання дослідження:**

1. Уточнити характер, частоту виникнення скарг та їх поєднання у пацієнтів з кохлеовестибулярною симптоматикою залежно від розмірів пухлини.

2. З'ясувати специфічність і чутливість клінічних симптомів та типові клінічні профілі на різних стадіях захворювання.

3. Визначити діагностичну цінність методу комп'ютерної стабілографії в об'єктивізації функції рівноваги у пацієнтів із ВШ.

4. Оцінити морфологічні характеристики ВШ (топографічні й структурно-метаболичні).

5. Розробити та впровадити удосконалений варіант клініко-інструментального комплексу обстеження при підозрі та діагностованій ВШ на різних етапах надання медичної допомоги.

*Об'єкт дослідження:* вестибулярна шванома.

*Предмет дослідження:* анамнез, скарги, клініка та інструментальна діагностика ВШ.

**Методи дослідження:** Загальноклінічне, клініко-неврологічне та отоневрологічне обстеження відповідно до діючих стандартів. Нейровізуалізуючі методи включали МРТ головного мозку з парамагнітним контрастуванням для виявлення топографо-анатомічних особливостей пухлини, МСКТ головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням в кістковому режимі (за показами) – для візуалізації скроневої кістки та внутрішнього слухового ходу, тональна аудіометрія – з метою виявлення та оцінки порушень функції слуху; комп'ютерна стабілографія (КС) – з метою оцінки функції рівноваги. Статистичні методи (програмне забезпечення для проведення статистичного аналізу й обробки цифрового матеріалу дослідження) – з метою оцінки статистичної значущості отриманих даних.

При виконанні дисертаційного дослідження дотримано принципів біоетики у відповідності до Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, законів України. Комісією з питань біоетики в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» підтверджено відповідність існуючим вимогам при проведенні дисертаційного дослідження і відсутність порушень (протокол №3 від 16.12.2020р.).

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Для удосконалення ранньої діагностики ВШ визначені показники специфічності та чутливості скарг пацієнтів та клінічних симптомів захворювання при зверненні пацієнта вперше в заклад первинного рівня надання медичної допомоги з підозрою на ВШ та їх поєднання. Обґрунтовано застосування інструментальних методів обстеження, зокрема доцільність застосування КС, у випадках виявлення поєднання скарг і типового клінічного профілю щодо підтвердження наявності ВШ.

Визначено кількісні особливості змін базових показників статокінезіграми (площі, довжини та швидкості зміщення загального центру тиску, показника якості функції рівноваги) з метою об'єктивізації функції рівноваги для кожної стадії захворювання за класифікацією Koos.

Порушення функції рівноваги у пацієнтів з ВШ (стадії Koos I – II), з переважанням ушкодження периферичного компоненту вестибулярного аналізатора збережена перспектива відновлення, за рахунок включення компенсаторних центральних механізмів за умови збережених функцій зорової та пропріорецептивної систем.

Доведено високо статистично значущі відмінності симптомокомплексу ВШ, в залежності від топографо-анатомічних характеристик за даними нейровізуалізуючих методів діагностики, щодо напрямку їх переважного поширення із характерними клінічними корелятами.

При розподілі спостережень ВШ за клініко-інструментальними показниками і результатами КС визначено статистично значущу різницю між клінічними ознаками (епізодів системного запаморочення, проявів дисфункції лицевого нерву за шкалою Хауса-Бракмана, спонтанного ністагму, порушення функції каудальної групи ЧН), показників статокінезіграми в тесті «Мішень» та тривалості скарг від прояви першого симптому до верифікації ВШ на МРТ в залежності від стадії Koos ( $p < 0,0001$ ) щодо визначення діагностичної ваги клінічного симптому у прогнозуванні перебігу захворювання за результатами дискримінантного аналізу.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено та впроваджено удосконалений варіант схем клініко-інструментального обстеження пацієнта при підозрі та діагностованій ВШ на різних рівнях надання медичної допомоги.

Пацієнтам при виявленні односторонньої або асиметричної сенсоневральної приглухуватості у поєднанні з одним із клінічних симптомів: епізодами системного запаморочення, однобічним суб'єктивним шумом у вусі на стороні порушення слуху й головного болю, доцільно виконання МРТ головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням, із залученням у діагностичний протокол послідовностей для прицільної візуалізації ділянки мосто-мозочкового кута та внутрішнього слухового ходу, з високою роздільною здатністю та швидкого градієнтного ехо. За наявності протипоказів до проведення МРТ пропонується застосування МСКТ скроневих кісток з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням (Інформаційний лист «Рання діагностика вестибулярних шваном»: Випуск з проблеми «Нейрохірургія». Підстава: Рішення ПК «Нейрохірургія», Протокол №10 від 28.04. 2017 р.)

Розроблено і впроваджено в практику спосіб об'єктивізації діагностики та використання індикаторів якості хірургічного лікування вестибулярної шваноми (ВШ) (патент України на корисну модель №125716 від 25.05.2018 р.), що полягає в обстеженні хворих за допомогою методу КС у спеціально розроблених режимах обстеження та методах аналізу стабілографічних даних.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність відділень субтенторіальної нейроонкології, позамозкових пухлин, внутрішньомозкових пухлин і нейрохірургії дитячого віку Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та центру загальної нейрохірургії КЛ «Феофанія» ДУС.

Дослідження ґрунтується на ретроспективному і проспективному етапах аналізу результатів діагностики та хірургічного лікування спостережень ВШ. На етапі проспективного дослідження проаналізовано 522 спостереження ВШ за кодом Д 33.3 (доброякісне новоутворення черепних нервів) відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (ВООЗ, 2007) і та класифікації пухлин ЦНС (редакція ВООЗ, 2016 р). Усі пацієнти перебували на лікуванні у відділенні субтенторіальної нейроонкології ДУ «Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова НАМН України» в період з 2010 по 2019 рр. і відповідали критеріям включення: вік пацієнтів старше 19 років, наявність у хворого однієї первинної (спорадичної) ВШ, функціональний стан хворого не менше 70% за шкалою (індекс) Карновського, наявність МРТ з головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням до операції, патогістологічна верифікація діагнозу, добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні. В жодному з спостережень попередньо не виконувалась операція або променеве лікування. З загального масиву спостережень за перерахованими критеріями відібрано 87 пацієнтів основної клінічної групи.

Вік пацієнтів основної клінічної групи варіював від 22 до 75 років і складав 51 [41;57] рік; чоловіки - 52 [39; 57] роки, жінки - 50 [42; 57] років). Серед хворих із ВШ понад ніж в два рази переважали жінки, співвідношення чоловіків та жінок основної групи склало 1: 2,5 ( $U=509,6$ ;  $Z = -0,51$ ;  $p=0,6$ ). ВШ розташовані ліворуч діагностовано у 42 (48,3%) випадках [41,08; 55,12], праворуч – у 45 (51,7%) [39,15; 49,36]. Статистично вірогідної відмінності щодо латералізації процесу на нашому клінічному масиві спостережень не виявлено ( $p = 0,4$ ).

Анамнез захворювання на момент діагностики в обстежених осіб становив від одного місяця до понад дванадцяти років: 29 (33%) особи хворіли до 36 міс., 32 (37%) - від 48 до 72 міс., 17 (19%) - від 84 до 144 міс., 9 (10%) – понад 144 міс., що в середньому склало – 84 міс.

Відповідно до класифікації Koos, яка враховує розміри пухлини та її відношення до стовбурових відділів головного мозку, основна клінічна група для подальшого аналізу результатів дослідження розподілена на три групи спостереження: група 1 (стадії Koos I – II) – 22 (25%) пацієнта, група 2 (Koos III) – 49 (56%) і група 3 (Koos IV) - 16 (19%).

Для отримання репрезентативних даних, зважаючи на неспецифічну кохлеовестибулярну симптоматику при різних видах патології ЦНС сформовано групу порівняння - включено 43 пацієнти з кохлеовестибулярною симптоматикою, яка зумовлена бойовою черепно-мозковою травмою легкого ступеня тяжкості внаслідок вибухової дії – 21 (48,8%) пацієнт, з цереброваскулярною в басейні вертебро – базилярного басейну (ВББ) – 21 (48,8%) і один випадок (2,4%) шваномою язикоглоткового нерву.

Пацієнти проходили лікування у Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» у відділеннях нейротравми, нейрохірургії патології судин голови та шиї з рентгеноопераційною та субтенторіальною нейроонкологією за період з 2015 по 2019 рр.

У всіх хворих основної клінічної групи 87 (100%) діагностовано зниження слуху сенсоневрального характеру різного ступеню тяжкості за шкалою Гарднера-Робертсона на стороні ураження. Статистично значущої кореляції між розміром пухлини і ступенем тяжкості порушення функції слуху за шкалою Гарднера-Робертсона не виявлено ( $p = 0,3$ ).

У пацієнтів із підозрою на ВШ серед первинних скарг найбільш специфічними є поєднання однобічного суб'єктивного шуму у вусі (89%), однобічного зниження слуху (86%), головного болю (83%), епізодів системного запаморочення (48%). У пацієнтів з ВШ на стадіях Koos I-II, статистично значущими є клінічні прояви, які формують наступний «типовий клінічний профіль»: однобічна/асиметрична сенсоневральна приглухуватість

(95%) та однобічний суб'єктивний шум у вусі (91%) на стороні ураження, епізоди системного запаморочення (50%). Типовим профілем клінічних симптомів на стадії Koos III є: приєднання до вищенаведених симптомів статокординаторних порушень (63%), порушення чутливості шкіри обличчя (57%) й парез/параліч м'язів мимічної мускулатури на стороні ураження (33%) та блювання (18%). Профілем симптомів, який притаманний стадії Koos IV є приєднання спонтанного ністагму різного характеру і ступеня виразності (100%), окремі ознаки дисфункції каудальної групи черепних нервів (75%).

Оцінка суб'єктивних вестибулярних порушень шляхом анкетування за DHI у пацієнтів з ВШ на стадіях Koos I-II свідчать про наявність помірного ступеня суб'єктивного сприйняття цих порушень ( $\Sigma$  DHI = 44 [42;46]). Динаміка перебігу хвороби, за рахунок компенсаторної складової характеризується зменшенням важкості запаморочення  $\Sigma$  DHI, як в цілому ( $\Sigma$  DHI = 8 [2;8]), так і відповідно пропорційно за фізикальною, емоційною та функціональною підшкалами на стадії Koos – III.

За наявності симптомів, які відповідають стадіям Koos I-II: однобічна/асиметрична сенсоневральна приглухуватість, однобічний суб'єктивний шум у вусі на стороні ураження, епізодів системного запаморочення і симптомів доцільним є проведення МРТ головного мозку з парамагнітним внутрішньовенним контрастуванням з високою роздільною здатністю, із прицільною візуалізацією ділянки мосто-мозочкового кута та внутрішнього слухового ходу.

Своєрідністю ВШ за топографо-анатомічними характеристиками є відмінності пріоритетного напрямку поширення пухлини: оральний, медіанний і каудальний напрямки (критерій Уїлкса  $\lambda = 0,105$ ;  $p < 0,0001$ ), які мають специфічні клінічні прояви і є високо статистично значущими.

При порівнянні значень базових кількісних показників статокінезіграми доведено статистично значущу їх відмінності у різних

тестах комп'ютерної стабілографії, залежно від стадії Koos. У пацієнтів на стадіях захворювання Koos I-II в тесті Ромберга із заплющеними очима (РЗО) має місце відхилення базових показників у фронтальній площині з асиметрією більше 20-31% ( $p < 0,001$ ), а тесті Ромберга із розплющеними очима (РРО) виявлено збільшення амплітуди коливань загального центру тиску в сагітальній площині (зміщення в сагітальній площині до 47%) та збільшення площі статокінезіграми ( $S = 238,1 - 312,5 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,001$ ).

В групі пацієнтів з ВШ на стадії захворювання Koos III відмічається зменшення відхилень значень базових кількісних показників статокінезіграми у фронтальній площині з асиметрією більше 13-19% ( $p < 0,001$ ). В РЗО виявлено збільшення амплітуди коливань загального центру тиску в сагітальній площині (зміщення до 36%) та збільшення площі статокінезіграми ( $S = 195,7 - 254,1 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,001$ ). У динамічному тесті «Мішень» нижче за 60 од. (уніваріантної моделі) імовірність наявності пухлини розміром понад 30мм в 5,79 разів вища, ніж при вищих рівнях ( $p = 0,005$ ).

Низький проліферативний потенціал ВШ (середній 2,8%, за показниками проліферації Ki-67) є свідченням низького ступеня злоякісності, однак у випадках із опосередкованими ознаки хронічної гіпоксії в тканині пухлини і збільшення показників фактору росту ендотелію судин (VEGF) існує імовірність швидкого прогресивного перебігу захворювання.

Невідповідність між ступенем виразності клінічних проявів – власне порушенням статокінетичної функції та показниками статокінезіграми, є свідченням активації регуляторно – компенсаторних корегуючих механізмів ЦНС. У пацієнтів на стадіях захворювання Koos I-II, статистично не значуще відхилення значень базових показників статокінезіграми свідчить про наявність активної компенсаторної синхронізації ланок системи рівноваги, порівняно з стадіями ВШ, які відповідають Koos III та IV.



Доведено, що пріоритетний напрямок поширення ВШ є статистично значущим предиктором загрози швидкої повної втрати слуху, ніж розмір пухлини на момент постановки діагнозу за класифікацією Коос.

**Ключові слова:** вестибулярна шванома, черепний нерв, мосто – мозочковий кут, діагностика, скарги, клінічний симптом, типовий профіль симптомів, статокінезіграма.

## SUMMARY

*Malysheva O. Yu.* Early diagnosis of vestibular schwannoma (otoneurological and instrumental) is a qualifying scientific work on the rights of a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy from the field of knowledge 22 "Healthcare" with a degree of 222 "Medicine." - State institution "Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanova NAMS of Ukraine," Kyiv, 2021.

The frequency of diagnosis of vestibular schwannoma (VS) in Ukraine in the late stages of the disease reaches 85%. This fact justifies the urgent need to improve the early comprehensive diagnosis of VS to predict the course of the disease, the effectiveness and quality of treatment.

The study identified differences for each stage of the course of VS by clarifying the typical profile of clinical symptoms and involving statistical methods. It is proved that the results of computer stabilography (CS) are statistically significant for the objectification of vestibular disorders in patients with VS.

**The aim of the work** – improve the early diagnosis of vestibular schwannoma based on the analysis of clinical and anamnestic data and assessment (qualitative and quantitative) of clinical symptoms with justification of examination schemes and its volume depending on the stage of the disease.

**Objectives of the study:**

1. To clarify the nature, frequency of complaints and their combination in patients with cochleovestibular symptoms, depending on the size of the tumor.
2. To determine the specificity and sensitivity of clinical symptoms and typical clinical profiles at different stages of the disease.
3. To determine the diagnostic value of the method of computer stabilography in the objectification of the balance function in patients with VS.
4. Find out the morphological characteristics of VS (topographic and structural - metabolic).
5. Develop and implement an improved version of the clinical and instrumental complex of examination at the VS at different stages of medical care.

*Object of research:* vestibular schwannoma.

*Subject of research:* anamnesis, complaints, clinic and instrumental diagnosis of VS.

**Research methods:** General clinical, clinical-neurological and otoneurological examination in accordance with current standards. Neuroimaging methods included MRI of the brain with paramagnetic contrast to detect topographic and anatomical features of the tumor, MSCT of the brain with paramagnetic intravenous contrast in the bone mode (according to the indications) - to visualize the temporal bone and internal auditory canal, tonal audiometry - in order to detect and assess hearing impairment; computer stabilography (CS) - to assess the equilibrium function. Statistical methods (software for statistical analysis and processing of digital research material) - to assess the statistical significance of the data. During the dissertation research the principles of bioethics were observed in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the laws of Ukraine. The Commission on Bioethics in the state institution "Institute of Neurosurgery. acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine "confirmed compliance with existing requirements for the dissertation research and the absence of violations (protocol №3 from 16.12.2020).

### **Scientific novelty of the obtained results.**

To improve the early diagnosis of VS, the indicators of specificity and sensitivity of patients' complaints and clinical symptoms of the disease at the patient's first visit to the primary care facility with suspected VS and their combination were determined. The expediency of using CS in cases of detection of a typical combination of complaints and clinical profile to confirm the presence of VS is substantiated.

Quantitative features of changes in the basic indicators of statokinesigram (area, length and velocity of displacement of the general center of pressure, quality indicator of equilibrium function) are determined in order to objectify the equilibrium function for each stage of the disease according to Koos classification.

Imbalance in patients with VS (stages Koos I - II), with a predominance of damage to the peripheral component of the vestibular analyzer preserved the prospect of recovery, due to the inclusion of compensatory central mechanisms provided the preserved functions of the visual and proprioceptive systems.

Highly statistically significant differences of the symptom complex of HS have been proved, depending on the topographic and anatomical characteristics according to the data of neuroimaging diagnostic methods, regarding the direction of their predominant distribution with characteristic clinical correlates.

The distribution of VS observations by clinical and anamnestic parameters and CS results revealed a statistically significant difference between clinical signs (episodes of systemic dizziness, manifestations of facial nerve dysfunction (House-Brackman scale), spontaneous nystagmus, dysfunction of the caudal group of CN), indicators of the «Target» test and the duration of complaints from the onset of the first symptom to verification of VS on MRI (months) depending on the stage of Koos ( $p < 0.0001$ ) to determine the diagnostic weight of the clinical symptom in predicting the course of the disease, using discriminant analysis.

### **The practical significance of the obtained results.**

An improved version of schemes of the clinical-instrumental complex of examination for the patient with suspected and diagnosed VS at different levels of medical care has been developed and implemented.

Patients with unilateral or asymmetric sensorineural hearing loss in combination with one of the clinical symptoms: episodes of systemic dizziness, unilateral subjective tinnitus on the side of hearing impairment and headache, it is advisable to perform MRI of the brain with paramagnetic intravenous contrast, with the involvement in the diagnostic protocol of sequences for targeted visualization of the pons-cerebellar angle and internal auditory canal, with high resolution and rapid gradient echo.

In the presence of contraindications to MRI, the use of MSCT of the temporal bones with paramagnetic intravenous contrast is proposed (Information sheet "Early diagnosis of vestibular sutures": Issue on the problem "Neurosurgery". Grounds: Decision of the PC "Neurosurgery", Protocol №10 from 28.04.2017).

The need to supplement the routine clinical and neurological examination of patients with a unique profile of complaints: episodes of systemic dizziness, unilateral subjective tinnitus and unilateral / asymmetric hearing loss and headache mandatory consultation with an otolaryngologist and otoneurologist. A method of objectification of diagnosis and use of quality indicators of surgical treatment of vestibular schwannoma (VS) (Ukrainian patent for utility model №125716 dated 25.05.2018) was developed and put into practice, which consists in examining patients using the method of CS in specially developed survey modes and methods of analysis of stabilographic data.

The materials of the dissertation are introduced into the daily practice of the Department of Neurooncology and Child Neurosurgery of the State Institution "Institute of Neurosurgery. acad. A.P. Romodanov National Academy of Medical Sciences of Ukraine "and the Neurosurgical Centre, Clinical Hospital "Feofania".

The study is based on the analysis of the results of diagnosis and surgical treatment of 87 patients with primary vestibular schwannoma (main group). In the

selection process, a retro-prospective study was conducted - analysis of 522 observations of code D 33.3 in accordance with ICD-10 and the classification of CNS tumors (WHO edition, 2016). All patients were treated in the Department of Subtentorial Neurooncology SI "Institute of Neurosurgery named after AP Romodanov NAMS of Ukraine" in the period from 2010 to 2019 and met the inclusion criteria: age of patients over 19 years, the presence of a unilateral primary patient (sporadic) VS, functional status of the patient not less than 70% on the Karnofsky score, the presence of MRI of the brain with paramagnetic intravenous contrast before surgery, pathohistological verification of the diagnosis, voluntary consent of the patient to participate in the study. None of the observations had previously undergone surgery or radiation therapy. From the total array of observations according to these criteria, 87 patients of the main clinical group were selected.

The age of patients in the main clinical group ranged from 22 to 75 years and amounted to 51 [41; 57] year; men - 52 [39; 57] years, women - 50 [42; 57] years). Among patients with VS more than twice prevailed women, the ratio of men and women in the main group was 1: 2.5. ( $U = 509.6$ ;  $Z = -0.51$ ;  $p = 0.6$ ). VS located on the left was diagnosed in 42 (48.3%) cases [41.08; 55.12], on the right - in 45 (51.7%) [39.15; 49.36]. There was no statistically significant difference in the lateralization of the process in our clinical array of observations ( $p = 0.4$ ).

The anamnesis of the disease at the time of diagnosis in the examined persons ranged from one month to more than twelve years: 29 (33%) persons were ill for up to 36 months, 32 (37%) - from 48 to 72 months, 17 (19%) - from 84 up to 144 months, 9 (10%) - more than 144 months, which averaged - 84 months.

According to the Koos classification, which takes into account the size of the tumor and its relationship to the brain stem, the main clinical group for further analysis of the study results is divided into three observation groups: group 1 (stages Koos I - II) - 22 (25%) patients, group 2 (Koos III) - 49 (56%) and group 3 (Koos IV) - 16 (19%).

To obtain representative data, given the nonspecific cochleovestibular symptoms in different types of CNS pathology, a comparison group was formed - 43 observations, were cases of examination and treatment of patients with irritation of the vestibulocochlear nerve and all parts of the vestibular analyzer, which was caused by traumatic brain injury light severity due to explosive action and observation of cerebrovascular pathology in vertebrobasilar arterial system and interesting observation of glossopharyngeal nerve schwannoma. The age of the comparison group varied from 18 to 70 years and amounted to 34 [27; 39] years; men - 39 [32; 57] years, women - 32 [25; 37] years.

Patients were treated at the State Institution "Institute of Neurosurgery. A.P. Romodanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the departments of neurotrauma, neurosurgery of pathology of the vessels of the head and neck with X-ray surgery and subtentorial neurooncology for the period from 2015 to 2019.

All patients of the main clinical group 87 (100%) were diagnosed with sensorineural hearing loss of varying severity on the Gardner-Robertson scale on the affected side. There was no statistically significant correlation between tumor size and severity of hearing impairment on the Gardner-Robertson scale ( $p = 0.3$ ).

Among patients with suspected VS, the most specific primary complaints are a combination of unilateral subjective tinnitus (89%), unilateral / asymmetric hearing loss (86%), headache (83%), and episodes of systemic dizziness (48%). In patients with VS at the stage Koss I-II, statistically significant are the clinical manifestations that form the following "typical profile": unilateral / asymmetric sensorineural hearing loss (95%) and unilateral subjective tinnitus (91%) on the affected side, episodes of systemic dizziness (50%). The characteristic profile of symptoms at the stage of Koss - III is: joining the above symptoms of coordination disorders (63%), hypoesthesia of the skin and mucous membranes of the face (57%) and paresis / paralysis of facial muscles on the affected side (33%) and vomiting (18%). The profile of symptoms, which is

inherent in the stage Koos - IV is the accession of spontaneous nystagmus of different nature and severity (100%), signs of dysfunction of the caudal group of cranial nerves (75%).

Evaluation of subjective vestibular disorders by DHI questionnaire in patients with VS at the Koos I-II stage indicate a moderate degree of subjective perception of these disorders ( $\Sigma$  DHI = 44 [42;46]). The dynamics of the disease, due to the compensatory component is characterized by a decrease in the severity of dizziness  $\Sigma$  DHI, both in general ( $\Sigma$  DHI = 8 [2; 8]) and, respectively, in proportion to the physical, emotional and functional subscales at the stage Koos - III.

In the presence of symptoms that correspond to the Koos I-II stage: unilateral / asymmetric sensorineural hearing loss, unilateral subjective tinnitus on the affected side, episodes of systemic dizziness and symptoms, it is advisable to perform MRI of the brain with paramagnetic intravenous contrast with high resolution with targeted visualization of the area of the PCA and internal auditory canal.

The peculiarity of VS in topographic and anatomical characteristics are the differences between clinical groups in terms of priority direction of distribution: oral, median and caudal directions (Wilkes' lambda criterion = 0.105;  $p < 0.0001$ ), which have specific clinical manifestations and are highly statistically significant.

The theoretical basis of the clinical component of this work was the results of research and comparison of the results of computer stabilography proved a statistically significant difference between the quantitative indicators of statokinesigram in different samples and stages of Koos. The value of the baseline statokinesigram in the Romberg test with closed eyes there is a deviation of the baseline in the frontal plane with an asymmetry of more than 20-31% in patients with Koos I-II ( $p < 0.001$ ). The Romberg stabilography test with open eyes revealed an increase in the amplitude of oscillations of the common center of pressure of the stabilogram in the sagittal plane (displacement in the sagittal plane

up to 47%) and an increase in the area of statokinesigram ( $S = 238.1 - 312.5 \text{ mm}^2$ ) ( $p < 0.001$ ).

In the group of patients with Koos III there is a decrease in deviations of these indicators in the frontal plane with an asymmetry of more than 13-19% ( $p < 0,001$ ). In the stabilographic Romberg test with closed eyes revealed an increase in the amplitude of oscillations of the total center of pressure of the stabilogram in the sagittal plane (displacement up to 36%) and an increase in the area of statokinesigram ( $S = 195.7 - 254.1 \text{ mm}^2$ ) ( $p < 0.001$ ). At quantitative indicators of statokinesigrams in the dynamic test "Target" lower than 60 units. (univariate model) the probability of having a tumor larger than 30 mm is 5.79 times higher than at higher levels ( $p = 0.005$ ).

Low proliferative potential of VS (average 2.8%, in terms of Ki-67 proliferation) is evidence of a low degree of malignancy, but in cases with indirect signs of chronic hypoxia in tumor tissue and increased vascular endothelial growth factor (VEGF) there is a possibility of rapid progression disease.

The discrepancy between the severity of clinical manifestations - the actual violation of statokinetic function and indicators of statokinesigram, is evidence of activation of regulatory - compensatory corrective mechanisms of the CNS. In patients with stages of Koos I-II, statistically insignificant deviation of the values of the basic indicators of statokinesigram indicates the presence of active compensatory synchronization of the equilibrium system, compared with stages of VS, which correspond to Koos III and IV.

It is proved that the priority direction of the spread of HS is a statistically significant predictor of the threat of rapid complete hearing loss than the size of the tumor at the time of diagnosis according to the classification of Koos.

**Key words:** vestibular schwannoma, cranial nerve, pons - cerebellar angle, diagnosis, complaints, clinical symptom, typical profile of symptoms, statokinesigram.



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Zemskova O, Skobskaia O, Malysheva O, Malysheva T, Pylypas O, Gudkov V. Technical considerations in a glossopharyngeal schwannoma. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;23. Available online 19 October 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100969>. *(Особисто дисертантом проведено клініко-отоневрологічне обстеження, проаналізовано особливості симптомокомплексу, участь у підготовці статті до друку).*
2. Педаченко ЕГ, Скобская ОЕ, Малышева АЮ. Объективизация диагностики и индикаторы качества хирургического лечения вестибулярной шванномы. *Український нейрохірургічний журнал*. 2016;2:48-54. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj\\_2016\\_2\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unkhj_2016_2_8). *(Особистий внесок автора - проведення обстеження більшої частини пацієнтів і оцінка даних інструментальних методів обстеження, аналіз отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
3. Скобська ОЕ, Малишева ОЮ. Діагностична ефективність комп'ютерної стабілографії при вестибулярних шваномах. *Клінічна хірургія*. 2018;85(2):56-58. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh\\_2018\\_85\\_2\\_18](http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh_2018_85_2_18); doi: 10.26779/2522-1396.2018.02.56. *(Особисто дисертантом проведено добір та аналіз наукової літератури, клінічну і інструментальну оцінку стану пацієнтів в динаміці, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, обґрунтування висновків, підготовка матеріалів і ілюстрацій до друку).*
4. Скобська ОЕ, Кваша ОМ, Педаченко ЮЄ, Готін ОС, Малишева ОЮ. Комплексне отоневрологічне оцінювання вестибулярної симптоматики при бойовій ЧМТ легкого ступеня тяжкості внаслідок вибухової дії. *Патологія*. 2019;16(1):9-15. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology\\_2019\\_16\\_1\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pathology_2019_16_1_4) *(Особистий внесок полягає у проведенні збору даних, аналізі та інтерпретації даних).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Malysheva O, Skobska O., Kiselyova I., Andreev S. Evaluation of statokinetic dysfunction in patients with vestibular schwannoma. In: The 15th Interim Meeting of the World federation of neurosurgical societies; 2015 September 8-12; Rome. Rome; 2015, p. 133. № P0583. *(Особистий внесок полягає у проведенні обстеження більшої частини пацієнтів з систематизацією отриманих даних, підготовці матеріалів до друку).*

6. Малышева АЮ, Скобская ОЕ, Киселева ИГ. Возможности метода компьютерной стабیلлографии в комплексе восстановительного лечения пациентов с вестибулярными шванномами. В: Спільна конференція нейрохірургів і оториноларингологів «Актуальні проблеми нейрохірургії і оториноларингології» в рамках 25-ї міжнародної виставки «Охорона здоров'я»; 2016 жовт. 5; Київ. К.; 2016, с. 28. *(Особистий внесок полягає у проведенні комп'ютерної стабیلлографії, оцінці, аналізі і систематизації отриманих даних, підготовці матеріалів до друку).*

7. Земскова ОВ, Чувашова ОЮ, Грязов АБ, Андрійченко ОГ, Малишева ОЮ. Оптимізація оцінки ефективності радіохірургічного лікування у хворих на вестибулярні шванноми. В: Спільна конференція нейрохірургів і оториноларингологів «Актуальні проблеми нейрохірургії і оториноларингології» в рамках 25-ї міжнародної виставки «Охорона здоров'я»; 2016 жовт. 5; Київ. К.; 2016, с. 26. *(Особистий внесок полягає у проведенні аналізу отриманих даних їх систематизації, підготовці матеріалів до друку).*

8. Малишева АЮ, Скобская О.Е., Кваша Е.М., Бублий Л.В. Перспективы улучшения качества жизни у нейрохирургических пациентов с нарушением статокINETической функции. В: Науково-практична конференція нейрохірургів України з міжнародною участю «Організація та сучасні принципи надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги хворим на мозковий інсульт»; 2018 верес. 5-7; м. Вінниця, Україна. Вінниця;

2018, с. 119. *(Особистий внесок полягає у проведенні аналізу і систематизації отриманих даних, підготовці матеріалів до друку).*

9. Малишева ОЮ, Скобская ОЕ, Степаненко ИВ. Комплексная оценка реабилитации пациентов со спонтанными патологическими вестибулярными нарушениями при различной патологии центральной нервной системы. В: Матеріали науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології в підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих»; 2019 жовт. 23-25; м. Київ. К.; 2019, с. 123. *(Особистий внесок полягає у проведенні аналізу і систематизації отриманих даних, підготовці матеріалів до друку).*

10. Малишева ОЮ, Скобська ОЄ, Степаненко ИВ. Комплексна реабілітація пацієнтів зі стато-координаторними порушеннями: значення і можливості комп'ютерної стабілографії. В: V Всеукраїнський зимовий нейрохірургічний лижний мітинг (UWNSM) «Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування в нейрохірургії»; 2020 берез. 13-15; с. Поляниця, с. 69. *(Особистий внесок полягає у проведенні аналізу і систематизації отриманих даних, підготовці матеріалів до друку).*

#### Інші публікації

11. Педаченко ЄГ, Скобська ОЄ, Малишева ОЮ, винахідники; Державна установа “Інститут нейрохірургії ім.акад. А.П. Ромоданова НАМН України”, патентовласник. Спосіб об'єктивізації діагностики та використання індикаторів якості хірургічного лікування вестибулярної шваноми (ВШ). Патент України № 284704. 2014 грудень 10. *(Дисертантом особисто проведено обстеження більшої частини пацієнтів, аналіз і статистична обробка результатів, взято безпосередню участь у підготовці опису заявки на деклараційний патент).*

12. Педаченко ЄГ, Скобська ОЄ, Малишева ОЮ, Кисельова ІГ. Рання діагностика вестибулярних шваном: Інформаційний лист. Випуск з проблеми «Нейрохірургія». Підстава: Рішення ПК «Нейрохірургія», Протокол №10 від

28.04. 2017 р. *(Особистий внесок полягає у проведенні систематизації отриманих даних, підготовці матеріалів до друку).*