

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

ЗЯБЧЕНКО ВАДИМ ІВАНОВИЧ

УДК: 616.831-006-053.2

ПРИМІТИВНІ НЕЙРОЕКТОДЕРМАЛЬНІ ПУХЛИНИ
СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ У ДІТЕЙ

14.01.05 — нейрохірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Науковий консультант доктор мед. наук, професор **Орлов Юрій Олександрович**, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», начальник відділу нейрохірургії дитячого віку.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, **Потапов Олександр Олександрович**, Сумський державний університет, кафедра нейрохірургії і неврології, завідувач кафедрою;

доктор медичних наук **Сірко Андрій Григорович**, КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», завідувач відділенням церебральної нейрохірургії №2, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доцент кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО.

Захист відбудеться «10» березня 2015 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 26.557.01 в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за адресою: 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32).

Автореферат розісланий «09» лютого 2015р.

**Вчений секретар
Спеціалізованої вченої ради,
д.мед.н., с.н.с.**

О.Є. Скобська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ембріональні пухлини (ЕП) складають 25% всіх пухлин центральної нервової системи (ЦНС) у дітей (Johnston D., 2008, Bellil S., 2008, Nasir S. et al., 2010, Asirvatham J.R. et al., 2011). Відповідно до останньої класифікації ВООЗ, прийнятої в 2007 р., це високо злоякісні пухлини ЦНС (Louis D., 2007). Від інших пухлин головного мозку їх відрізняє виражений агресивний ріст та здатність до метастазування (5 – 39%), тому усі ЕП класифікуються ВООЗ, як такі, що мають IV ступінь злоякісності. Найбільш часто в групі ЕП ЦНС зустрічається примітивна нейроектодермальна пухлина (ПНЕП). Причому 85% групи ПНЕП локалізується в мозочку і класифікується як медулобластома (Поляков В.Е., 2001, Владовская М. Д., 2002, Vleyer A., 2006, Nasir S., 2010). До рідкісних ЕП ЦНС відносяться інші ПНЕП в залежності від локалізації та ступеня гістологічного диференціювання: супратенторіальні ПНЕП (сПНЕП), які становлять 2,5-6,6% спостережень (Burger P.C., 1998, Желудкова О.Г., 2003, Vleyer A., 2006). Встановлено, що показники виживання у пацієнтів з супратенторіальними ЕП ЦНС значно гірші, ніж у пацієнтів з медулобластомами (Lester R.A., 2014, Mathew R.K., 2014). Так, якщо при медулобластомах трьохрічне виживання без рецидивів спостерігається у 80% випадків, то при сПНЕП – лише у 45-47%.

Стандартними методами лікування ембріональних пухлин супратенторіальної локалізації визнані хірургічне видалення пухлин і променева терапія. Така тактика дозволяє добитися 3-річного виживання у 45% спостережень. Проведені дослідження ембріональних пухлин довели, що загальне і безрецидивне виживання значно нижче, якщо променева терапія не проводиться або доза опромінення зменшується (Duffner P.K., et al. 1993, Cohen V. et al., 1996).

В рамках міжнародних багатоцентрових клінічних досліджень, що проводяться в Європі та США, досліджують та стандартизують фактори прогнозу виживання хворих із сПНЕП, в залежності від яких індивідуалізують об'єм комплексного лікування хворих із сПНЕП ЦНС (Strother D., 2001, Huang E., 2002, Kieran M., 2005, Rutkowski S., 2008).

Несприятливими прогностичними факторами при сПНЕП вважається ранній вік хворого, неповне видалення пухлини та наявність вогнищ некрозу в пухлині (Кім А.В., Самочерних К.О., 2011).

Використання променевої терапії у пацієнтів молодшого віку призводить до затримки розвитку і значним ендокринним порушенням, що робить її використання небажаним.

Для дітей молодшої вікової групи навіть після використання протоколів з агресивним лікуванням рівень загального виживання становить менше 20% протягом року від встановлення діагнозу (Fangusaro J., 2008). Якщо у дітей старшого віку загальне 5-річне виживання становить 34%, то у пацієнтів молодше двох років прогноз значно песимістичніший (Reddy A.T., 2000, Fangusaro J., 2008). У більшості випадків, протягом року діагностується рецидив пухлини і/або метастазування (Fangusaro J., 2008, Nikitovic M. et al., 2011).

Тотальне (візуально повне) видалення пухлини корелює з підвищенням тривалості виживання у порівнянні з частковим видаленням. Так, безрецидивне виживання один рік після тотального видалення становить 50%, проти 8% у пацієнтів з нерадикально видаленою пухлиною (Кун Л.Е., 1999). Проте, враховуючи здатність пухлини до дисемінації, навіть радикальне видалення пухлини не гарантує тривалого виживання.

Для вибору оптимального оперативного доступу, визначення об'єму максимально безпечного видалення пухлини, запобігання погіршення неврологічних проявів та підвищення якості життя прооперованих пацієнтів, виду та об'єму подальшого лікування (променевої та хіміотерапії), необхідно достовірно знати локалізацію, гістоструктуру пухлини та стан головного мозку хворого (наявність чи відсутність набряку, зміщення серединних структур тощо) (Albright A.L., 1995, Коновалов А Н., 1997, Jonathan A. Forbes et al., 2011, Perreault S., 2014). У зв'язку з цим нагальним є вивчення клініко-морфологічних факторів прогнозу та оцінка ефективності лікування дітей із сПНЕП ЦНС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» «Вивчити чинники, які впливають на метастазування пухлин головного мозку у дітей, з метою їх ранньої діагностики та лікування», № держреєстрації 0110U0020184 (2010-2012pp).

Мета роботи — підвищити ефективність діагностики та покращити результати лікування дітей із супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами головного мозку шляхом обґрунтування та розробки диференційованого підходу до хірургічного та індивідуалізації комбінованого лікування на основі аналізу їх структурних особливостей.

Завдання дослідження:

1. Уточнити особливості клінічних проявів супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей в залежності від локалізації, розмірів, їх гістологічного варіанту та віку пацієнтів.

2. Проаналізувати особливості локалізації, розповсюдження та напрямку росту супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей різного віку.

3. Дослідити гістологічні особливості супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей різного віку.

4. Обґрунтувати доцільність поєднання різних нейровізуалізуючих методів обстеження дітей з супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами головного мозку.

5. Оцінити результати хірургічного та комбінованого лікування дітей з супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами в залежності від радикальності оперативного втручання та проведеної адьювантної терапії.

Об'єкт дослідження: примітивні нейроектодермальні пухлини супратенторіальної локалізації.

Предмет дослідження: клініка, діагностика, лікування примітивних нейроектодермальних пухлин супратенторіальної локалізації у дітей, діагностичні та прогностичні їх критерії.

Методи дослідження: дослідження неврологічного статусу та його динаміки, огляд педіатра, офтальмолога, ЛОР-лікаря, реабілітолога, інструментальне обстеження (НСГ, КТ, МРТ, електроенцефалографія), статистична обробка отриманих результатів з ціллю оптимізації діагностичного алгоритму та обґрунтування диференційованого підходу в лікуванні сПНЕП у дітей.

При виконанні дисертаційного дослідження дотримані принципи біоетики та біомедицини.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційне дослідження сприяє рішення актуальної задачі нейрохірургії – підвищенню ефективності діагностики та лікування дітей із супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами головного мозку шляхом обґрунтування та розробки диференційованого підходу до хірургічного та індивідуалізації комбінованого лікування на основі аналізу їх структурних особливостей.

На світлооптичному рівні встановлено патоморфологічні особливості сПНЕП головного мозку у дітей - для сПНЕП характерне активне інвазивне поширення як в паренхімі головного мозку так і лікворна дисемінація з формуванням вторинних осередків та деструкцією оточуючих нейроваскулярних структур. Виявлено неоднорідність їх гістологічної структури та встановлено співвідношення частоти різних гістологічних підтипів супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей (недиференційована сПНЕП – 54,8%, нейробластома – 39,7%, гангліонейробластома – 5,5%).

Розширене наукове уявлення про особливості фенотипу сПНЕП за рівнями і поєднанням експресії та відображено їх генетичну неоднорідність за допомогою використання антитіл гліального фібрилярного кислого білку (GFAP), білку S-100, нейрон-специфічної енолази (NSE), синаптофізину (Syn), білку нейрофіламентів (NF), маркеру проліферації Ki-67.

Доповнені наукові дані особливостей КТ, МРТ – семіотики сПНЕП та встановлено відсутність відмінності томографічних даних сПНЕП різних гістологічних варіантів.

Встановлено відсутність залежності кореляції певних клінічних проявів сПНЕП від гістологічної структури пухлини. Оптимізовано тактику нейрохірургічного лікування хворих з продовженим ростом сПНЕП.

Практичне значення отриманих результатів. На основі клініко-морфологічних співставлень встановлено гістобіологічні властивості сПНЕП, які зумовлені їх низьким диференціюванням і поліклональністю пухлин, що корелює з поліморфністю гістологічної структури та складною взаємодією її компонентів: ріст з перивентрикулярних глибинних відділів півкуль великого мозку, ураження функціонально важливих ділянок, що зумовлює тактику хірургічного втручання та об'єм видалення пухлини.

На основі результатів НСГ, КТ, МРТ - досліджень доведена можливість доопераційної диференціальної діагностики сПНЕП з об'ємними утвореннями іншої гістоструктури.

Запропоновано та застосовано спосіб лікування та контролю ефективності внутрішньочерепної гіпертензії при пухлинах головного мозку, що полягають у зовнішньому вентрикулярному дренаванні шлуночкової системи та контролю внутрішньочерепного тиску за допомогою ультразвукового доплерографічного дослідження мозкового кровотоку (патент України № 50727, від 25.06.2010р.) та спосіб контролю ефективності корекції внутрішньочерепної гіпертензії на до- та післяопераційному етапі лікування при пухлинах головного мозку у дітей молодшого віку за допомогою транскраніальної ультразвукової доплерографії судин головного мозку (патент України № 50726, від 25.06.2010р.), які дозволяють знизити травматичність операції, досягнути максимального об'єму видалення пухлини, підвищити ефективність хірургічного лікування та покращити якість життя прооперованих хворих.

Розроблено та впроваджено способи лікування примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей на післяопераційному етапі, що є методами післяопераційної хіміотерапії та відрізняється тим, що здійснюється за допомогою внутрішньошлуночкового введення метотрексату через резервуар «Оммайя» у пацієнтів, яким імплантовано лікворощунтуючі системи незмінного (патент України №68305, від 26.03.2012р.) та змінного (патент України №68307, від 26.03.2012р.) тиску відкриття клапану, при цьому для підвищення ефективності дії метотрексату, який вводять в шлуночкову систему, застосовують тимчасове блокування системи екстракраніального шунтування ліквору.

При визначенні показів до проведення оперативного втручання з приводу рецидиву пухлини необхідно враховувати суттєві топографо-анатомічні зміни типових взаємовідношень окремих структур головного мозку, обумовлені попередньою операцією і об'ємом пухлини та високий ризик виникнення геморагічних ускладнень, обумовлених патоморфозом.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну роботу відділення нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», хірургічному відділенні Запорізької обласної дитячої клінічної лікарні, включені у курс лекцій на кафедрах нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України і Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури. Сумісно з науковим керівником, д.мед.н., професором Орловим Ю.О. сформульовано мету і задачі дослідження, проведено обговорення результатів і висновків. Дисертант приймав участь в оперативних втручаннях з приводу сПНЕП у дітей, самостійно провів аналіз 73 історій хвороби хворих на сПНЕП головного мозку, первинну обробку результатів клініко-

інструментальних досліджень, особисто виконав оформлення ілюстрованого матеріалу і написав всі розділи дисертації. Дисертант самостійно провів статистичну обробку результатів дослідження з використанням пакету прикладних програм STATISTICA “StatSoft Inc.” (США), і пакету електронних таблиць “Excel 2007”. Всі розділи дисертації написані й оформлені автором особисто. Окрема подяка висловлюється нач. відділу патоморфології д.мед.н. Малишевій Т.А. за методичну допомогу при проведенні морфологічних досліджень та написанні розділу дисертаційного дослідження «Морфологічні особливості сПНЕП у дітей».

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації і результати досліджень доповідались та обговорювались: на конференції нейрохірургів України «Сучасні принципи лікування нейроонкологічних захворювань. Перспективи розвитку функціональної нейрохірургії», (Судак, АР Крим, 2011), XI Всеросійській науково-практичній конференції „Поленовские чтения” (Санкт-Петербург, 2012), науково-практичній конференції «Досягнення нейрохірургії останнього десятиліття» в рамках міжнародного медичного форуму (Київ, 2012).

Апробація дисертації відбулася на розширеному засіданні Вченої Ради ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» спільно з кафедрами нейрохірургії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, членами Української асоціації нейрохірургів 17 жовтня 2014р., протокол засідання № 19.

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковані 14 друкованих робіт, з них 6 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, у тому числі в наукометричних – 3; 4 патенти України на корисну модель; 4 тези доповідей на конгресах і з'їздах.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 6-ти розділів власних досліджень, заключення, висновків, списку використаних літературних джерел. Текст роботи викладений на 164 сторінках машинописного тексту, проілюстрований 48 малюнками, містить 17 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 198 посилань, з них кирилицею - 77, латиною - 121.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дисертаційне дослідження ґрунтується на результатах аналізу історій хвороби 73 дітей із сПНЕП, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 1990 по 2012 рр.

Всі хворі пройшли комплексне клініко-неврологічне (дослідження неврологічного статусу та його динаміки, огляд педіатра, офтальмолога, ЛОР-

лікаря, реабілітолога), інструментальне обстеження (МРТ, КТ, НСГ, електроенцефалографія).

КТ виконували на апараті “Somatom СК” (Siemens, Німеччина), а також спіральному комп'ютерному томографі “Philips Brilliant” (Philips, Нідерланди).

МРТ виконували, починаючи з 1993 р., за допомогою апаратів «Образ-1» (НПФ «АЗ» Росія), а також різних модифікацій магніторезонансного томографа фірми Siemens (напруженість магнітного поля 1 Тл) і фірми Philips (1,5 Тл).

НСГ виконували за допомогою апаратів “Sonoline Versa Plus”, “Sonoline SI” (Siemens, Німеччина) і “LOGIQ Book XP” (General Electric, США).

При надходженні до стаціонару 11 хворим проведено НСГ (15,1%), аксіальну та/або спіральну КТ проведено у 71 (97,3%) хворого, МРТ — у 61 (84%) хворого. Для контрастування при КТ використовували 76% розчин верографіну, омніпак-240, при МРТ — магневіст, омніскан або томовіст.

Комплексна оцінка результатів клінічного обстеження, даних КТ та МРТ, дозволила з високим ступенем достовірності встановити діагноз, отримати інформацію про локалізацію та розміри патологічного процесу.

Всім пацієнтам, включеним у дослідження, проведено хірургічне втручання різного ступеню радикальності. Тотальне (візуально повне) видалення пухлини виконано 48 (65,8%) хворим, субтотальне – 19 (26%), часткове – 4 (5,5%), біопсія – 2 (2,7%). До нерадикальних операцій віднесені СТБ (2,7%) і часткове видалення пухлини (5,5%), до умовно радикальних – візуально повне («тотальне») (65,8%) та субтотальне видалення (26%). У двох випадках (2,7%) перед тотальним видаленням пухлини хворим було встановлено лікворошунтуючу систему.

Радикальність проведених оперативних втручань оцінювалася на основі модифікаційної шкали радикальності операцій, що була запропонована Nealy J.H. у 1991 році у відповідності з існуючими критеріями.

Серед 73 хворих дітей із сПНЕП в нашій вибірці було 43 хлопчики та 30 дівчаток, за статевою ознакою домінували хлопчики 1,4:1.

Вік хворих коливався від 1 місяця до 17 років. Виявлено два вікових піки підвищення частоти випадків діагностування сПНЕП - в один та в чотири роки (рис. 1).

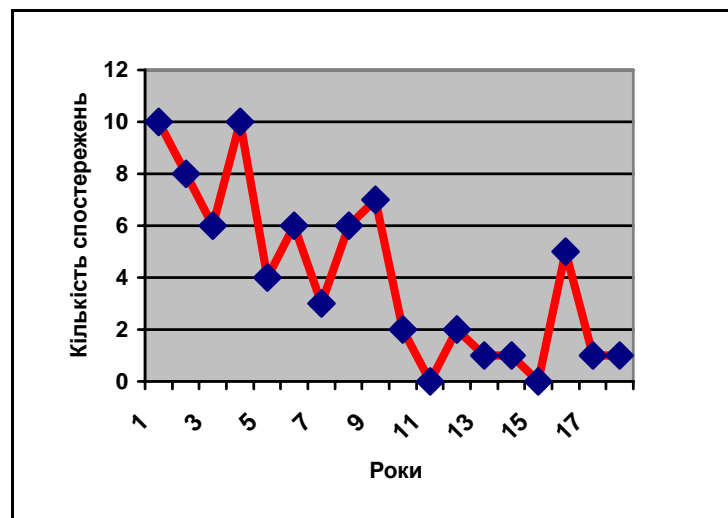


Рис. 1. Розподіл спостережень за віком

Тривалість анамнезу від появи перших ознак захворювання до моменту звернення в клініку коливалася від 3-х днів до 12 місяців, в середньому склала $4,6 \pm 2,0$ місяці. Розподіл хворих за основними клінічними проявами захворювання представлений в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих за клінічними проявами

Симптоматика	Кількість хворих	%
Гіпертензійний синдром	50	68,5
Судомний синдром	47	64,4
Вогнищева:		
- порушення ЧМН	24	32,9
- порушення рухової функції	28	38,4
- порушення чутливої сфери	4	5,5
- тазові розлади	1	1,4
Відставання у розвитку	5	6,8
Морфометричні зміни (макрокранія)	8	10,9

Під час відкритих оперативних втручань використовували стандартні набори нейрохірургічного та мікрохірургічного інструментарію, збільшувальну оптику (операційні мікроскопи МКО-Оф, «Opton» та «Wild» з фокусною відстанню 250-275 мм і зі збільшенням $\times 10-15$. Також використовувалися: оптико-освітлювальний пристрій «Корал-2 МТ» із збільшенням $\times 3$, мікробіполярна коагуляція «Aescular», моно- та біполярна коагуляція «ERBE ICC 200», ультразвуковий диссектор-аспіратор «Söring Sonoca 300» мікронейрохірургічний набір інструментів «Aescular»).

Обсяг відкритих операцій при сПНЕП зводився до стандартної краніотомії з кістково-пластичним закриттям дефекту та резекції пухлини в межах анатомічної доступності та фізіологічної дозволеності.

Продовжений ріст сПНЕП було діагностовано у 18 хворих. Повторні хірургічні втручання з приводу продовженого росту сПНЕП виконані у 9 (12,3%) пацієнтів. У 12,3% продовженого росту сПНЕП відмова від оперативного втручання була обумовлена неоперабельністю пухлини (5 хворих), відмовою батьків від операції (2 хворих) або смертю дитини (2 хворих).

Гістологічна обробка тканини сПНЕП, отриманої в результаті оперативного втручання, здійснена у відділі нейропатоморфології Інституту згідно загальноприйнятої методології патоморфологічних досліджень з застосуванням патогістологічних методів.

В усіх випадках пухлини гістологічно верифіковані згідно класифікації ВООЗ (2007). Діагноз недиференційованої супратенторіальної примітивної нейроектодермальної пухлини (нсПНЕП) був виставлений у 40 (54,8%) випадках, а у 29 (39,7%) спостереженнях пухлини були підкласифіковані як нейробластоми, так як мали нейрональне диференціювання, та у 4 (5,5%) - як гангліонейробластоми.

Ад'ювантну терапію, як правило, розпочинали через 2 тижні після хірургічного втручання. Комплексне лікування сПНЕП у дітей старше 3-х років проводилося згідно клінічних протоколів НІТ-91 та НІТ-2000, а хворі у віці до 3-х років отримували лікування за протоколами НІТ-SKK-92 та НІТ-SKK-2000. Стратегія лікування дітей із сПНЕП, яка використовується в даний час, створена з урахуванням рекомендацій протоколу „НІТ-2000”, що вивчався та опробувався в рамках багатоцентрового дослідження з 2000 по 2004 рік в Німеччині.

При проведенні променевої терапії використовували режим краніоспінального опромінення (головний/спинний мозок) 1,8 Гр 5 разів на тиждень до сумарної дози 35,2 Гр, з наступним опроміненням первинного вогнища до сумарної дози 55,0 Гр. Одночасно з опроміненням призначався Вінкрістин один раз на тиждень внутрішньовенно болюсно у дозі 1,5 мг/м² (макс. 2 мг). Загальне число введень сягало 8.

З метою профілактики чи лікування віддалених метастатичних вогнищ передбачалося обов'язкове введення метотрексату в ліквор пацієнтів (внутрішньошлуночково) згідно клінічних протоколів лікування злоякісних новоутворень у дітей. Таким пацієнтам в умовах нейрохірургічного стаціонару встановлювався резервуар Оммайя (два патенти України на корисну модель).

Віддалені результати лікування вивчали на основі катамнезу, що відомий в усіх хворих, що вижили після оперативного втручання – 69 дітей. Катамнез вивчався на основі контрольних поліклінічних оглядів з проведенням МРТ головного та спинного мозку з внутрішньовенним підсиленням один раз в квартал на протязі першого року після операції, два рази на рік на протязі наступних двох років, та один раз на рік в подальші роки. Якість життя хворих оцінювали за шкалою якості життя дітей з ураженням нервової системи (Орлов Ю.О., 2007): 100–80 балів відповідали хорошій якості життя, 75–50 балів — задовільній, 45–30 балів — поганій, менше 30 балів — практично вегетативному статусу.

З метою статистичної обробки даних використовували методи варіаційної статистики, розраховували відносні і середні величини, визначали їх варіабельність. Нормальний розподіл параметрів, які досліджували, визначали за критерієм Шапіро–Уїлка. За нормального розподілу параметрів при порівнянні двох груп застосовували двохвибірковий Т-тест, за невідповідності нормальному розподілу — критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні. Для порівняльного аналізу частотних характеристик використовували критерій χ^2 . Для визначення тривалості періодів загального та безрецидивного виживання використовували методику Каплана–Мейєра. Відмінності між показниками вважали достовірними при $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Ретроспективний аналіз медичної документації та даних комплексного обстеження виявив, що захворювання розпочиналося найчастіше появою гіпертензійного та судомного синдромів. Підвищення внутрішньочерепного тиску як дебют захворювання відзначене у 50 (68,5%) пацієнтів. У 47 (64,4%) пацієнтів початок захворювання асоціювався з появою судомних нападів, у 46 (63%) — першими симптомами захворювання був

вогнищевий дефіцит. Аналіз неврологічного стану хворих в ранньому післяопераційному періоді свідчив про позитивний вплив оперативного втручання (табл. 2).

Таблиця 2

Регрес клінічних проявів у хворих після хірургічного лікування з приводу сПНЕП

Клінічні прояви	Частота виявлення синдрому			
	до операції		після операції	
	абс.	%	абс.	%
Гіпертензійний синдром	50	68,5	11	15,1
Судомний синдром	47	64,4	18	24,7
Вогнищевий дефіцит	46	63	15	20,5

Всім дітям до одного року життя проводилася НСГ - 11 пацієнтів, що склало 15,1% від загальної кількості хворих. Нейросонографія проводилася як до оперативного лікування, так і в післяопераційному періоді. На отриманих нейросонограмах, зазвичай, визначалися неоднорідної щільності вогнища підвищеної ехогенності різних розмірів, що мали в своїй структурі ділянки підвищеної щільності, які згодом на проведених КТ-знімках були інтерпретовані як ділянки кальцифікації; ділянки зниженої ехогенності - геморагії, кісти. Також чітко вдавалося встановити наявність або відсутність зміщення серединних структур головного мозку.

КТ проведена у 71 (97,3%) пацієнту із підозрою на сПНЕП. В переважній більшості випадків сПНЕП мали вигляд вогнищ гетерогенної структури, з гіпо/ізоденним сигналом, відносно добре відмежовані від оточуючої мозкової речовини, часто з ділянками некрозу та крововиливів, перифокальним набряком.

В доопераційному періоді із застосуванням МРТ обстежений 61 хворий (84%). На T1-зважених зображеннях сПНЕП мали переважно гіпоінтенсивний сигнал, нерівномірне по інтенсивності зображення, чіткі контури і невелику зону перифокального набряку. На T2-зважених зображеннях ці пухлини були гіперінтенсивними і частіше мали вигляд гетерогенних утворень. При будь-якому режимі МРТ не давало змогу достовірно візуалізувати ділянки, що містили кальцинати. Ділянки некрозу були діагностовані у двох випадках (2,7%), крововиливи – у 5 випадках (6,8%), доволі часто в структурі пухлини зустрічався кістозний компонент – 29 випадків (39,7%).

Незважаючи на різноманітність томографічних даних відносно структури, розмірів, відношення до серединних структур, шлуночкової системи, крупних артерій та венозних колекторів, сПНЕП, нейробластоми, гангліонейробластоми специфічних ознак на матеріалі наших спостережень не знайдено, тому можна стверджувати, що на етапі передопераційного обстеження спрогнозувати гістологічну структуру сПНЕП надзвичайно важко.

На основі аналізу результатів нейровізуалізуючих методів дослідження, операційних знахідок встановлено, що найбільш часто сПНЕП локалізувалася у лобовій частці — у 18 (24,7%) хворих, найменш часто — у потиличній — у 2 (2,7%), у 33 (45,2%) хворих спостерігали ураження кількох часток головного мозку (табл. 3).

Таблиця 3

Ураження півкуль великого мозку за різної локалізації сПНЕП

Локалізація сПНЕП	Кількість хворих	
	абс.	%
Лобова частка	18	24,7
Скронева частка	8	10,9
Тім'яна частка	6	8,3
Потилична частка	2	2,6
Мультифокальні пухлини	6	8,3
Масивні пухлини, що поширювалися на декілька часток мозку	33	45,2

Характеристики сПНЕП, що включали розміри пухлини, наявність перифокального набряку, зміщення серединних структур залежно від гістологічного варіанту пухлини, вивчали за даними МРТ і КТ (табл. 4–5).

Таблиця 4

КТ характеристика сПНЕП різної гістологічної форми

Дані КТ		сПНЕП (n=40)	Нейробластома (n=27)	Гангліо- нейробластома (n=4)	Разом (n=71)
Діаметр пухлини, см	до 3	3	1	—	4
	3–5	7	7	1	15
	понад 5	30	19	3	52
Перифокальний набряк, см	до 2	19	5	2	26
	понад 2	2	1	1	4
Зміщення серединних структур, мм	до 5	1	1	—	2
	5–7	7	4	1	12
	понад 7	23	7	2	32

МРТ характеристика сПНЕП різної гістологічної форми

Дані МРТ		сПНЕП (n=40)	Нейробластома (n=27)	Гангліо- нейробластома (n=4)	Разом (n=61)
Діаметр пухлини, см	до 3	3	1	—	4
	3–5	6	4	1	11
	понад 5	24	19	3	46
Перифокальний набряк, см	до 2	16	5	2	23
	понад 2	5	1	1	7
Зміщення серединних структур, мм	до 5	1	1	—	2
	5–7	7	4	1	12
	понад 7	23	7	2	32

Гіпертензійний синдром регресував у 62 (84,9%) пацієнтів, зберігався — в 11 (15,1%). Судомний синдром після операції регресував у 29 (39,7%) хворих, у решти - відзначене суттєве зменшення частоти виникнення судомних нападів. У 10 (13,7%) пацієнтів в післяопераційному періоді залишилася в тій чи іншій мірі виражена вогнищева недостатність. У післяопераційному періоді вона виникла у 5 хворих (6,8%).

Таким чином, найближчі результати лікування сПНЕП були задовільні. У більшості хворих вдалося досягти повного регресу чи зменшення вираженості гіпертензійного, судомного синдромів, регресу вогнищевої симптоматики. Результати лікування залежали від локалізації сПНЕП, її розмірів. Проаналізований зв'язок цих факторів з якістю життя пацієнтів та клінічним перебігом захворювання в ранньому післяопераційному періоді. Встановлено, що результати лікування гірші у хворих за наявності сПНЕП великих розмірів, ураженні лобово-тім'яно-підкіркової ділянок головного мозку, про що свідчать низькі показники якості життя та наявність вираженого неврологічного дефіциту у післяопераційному періоді.

Найближчі результати хірургічного лікування хворих оцінювали перед виписуванням пацієнтів та до початку ад'ювантної терапії. Поряд з оцінкою неврологічного статусу, контроль результатів хірургічного лікування хворих здійснювали за даними післяопераційної КТ і МРТ, що дозволяло об'єктивізувати об'єм видаленої пухлини, вираженість перифокального набряку в ранньому і пізньому післяопераційному періоді.

Для оцінки якості життя пацієнтів ми застосовували інтеграційну шкалу якості життя дітей при ураженні нервової системи. На момент госпіталізації лише у 6 (8,8%) дітей якість життя була високою (100–80 балів), у 15 (20,1%) — задовільною (50–80 балів), у 52 (70,1%) — поганою (менше 50 балів).

Покращення якості життя в цілому характеризувалося регресом неврологічного дефіциту, усуненням функціональних розладів, високим ступенем соціальної адаптації. Після операції високу якість життя відзначали у 32 (46,2%) пацієнтів, задовільну — у 29 (42,2%), погану — у 8 (11,6%). Таким чином, встановлено досить високу ефективність хірургічного лікування хворих з приводу сПНЕП головного мозку.

Післяопераційна летальність становила 5,5% (померли 4 хворих: після тотального видалення – 1, субтотального – 3). Основними причинами смерті хворих виявилися дисгемічні порушення у проміжно-стовбурових відділах, наростання набряку головного мозку та фатальний дислокаційний синдром.

У спостереженні № 6 (11 місяців) смерть хворого наступила на 9 добу після субтотального видалення нейробластоми лобово-тім'яно-скроневої ділянки мозку праворуч з медіанним розповсюдженням розмірами 4х6,5х6 см в результаті набряку мозку та дислокаційного синдрому.

У спостереженні № 14 (2,5 роки) смерть наступила на 11 добу після тотального видалення гангліонейробластоми лобово-скроневої ділянки мозку ліворуч з ураженням підкіркових структур розмірами 4х4х3 см в результаті набряку мозку та дислокаційного синдрому.

Летальний випадок у спостереженні № 34 (2,5 роки) був зумовлений супутньою патологією (розвиток дихальної недостатності на фоні двохсторонньої дольової пневмонії), яка розвинулась на 22 день після операції. Хворий прооперований з приводу сПНЕП правої скронево-тім'яно-потиличної ділянки головного мозку розмірами 6,2х5,5х7 см, субтотальне видалення.

У спостереженні № 39 (3,5 роки) смерть хворого наступила на 7 добу після субтотального видалення нейробластоми тім'яно-потиличної ділянки головного мозку ліворуч з медіанним розповсюдженням розмірами 7х6х3 см в результаті набряку мозку та дислокаційного синдрому.

Віддалені результати лікування проаналізовані у строки від 1 міс до 13 років, у середньому (31,2±3,1) міс. У різні строки після операції (від 2 міс до 5 років) померли 54 дитини, в усіх випадках причиною смерті було прогресування основного захворювання. Досягти 5-річного терміну виживання вдалося у 15 хворих (21,7%). Показники 5-річного виживання 69 хворих, що вижили після оперативного втручання та представлені нижче, відображають пряму залежність тривалості загального та безрецидивного виживання хворих від радикальності проведеного оперативного втручання. Радикальне видалення пухлини призводить до покращення віддалених результатів лікування. Так, при тотальному видаленні загальне та безрецидивне 1-річне виживання складає – 79,2% та 70,8%, при субтотальному – 52,6% та 42,1%, при частковому - 25% та 25% відповідно (р =0,012 та 0,027 відповідно), рис. 2–3.

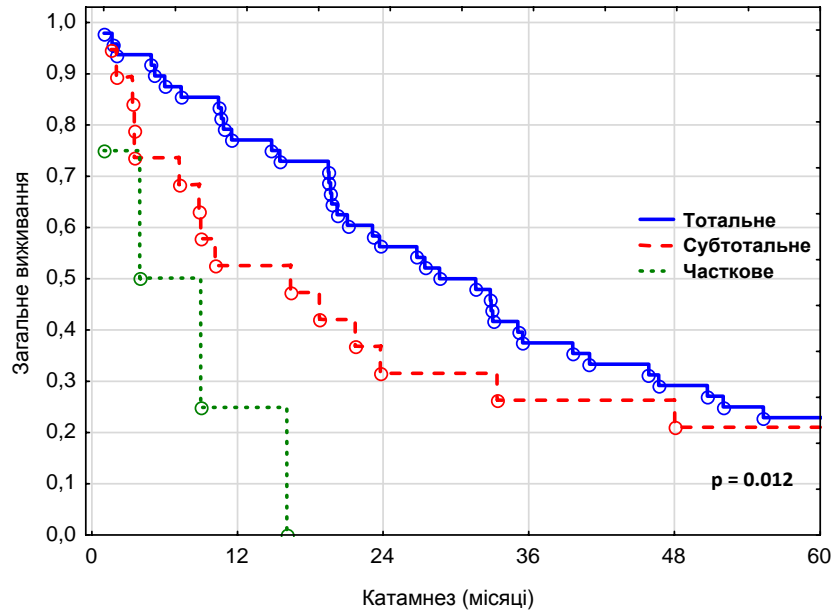


Рис. 2. Показники загального виживання в залежності від радикальності проведеної операції

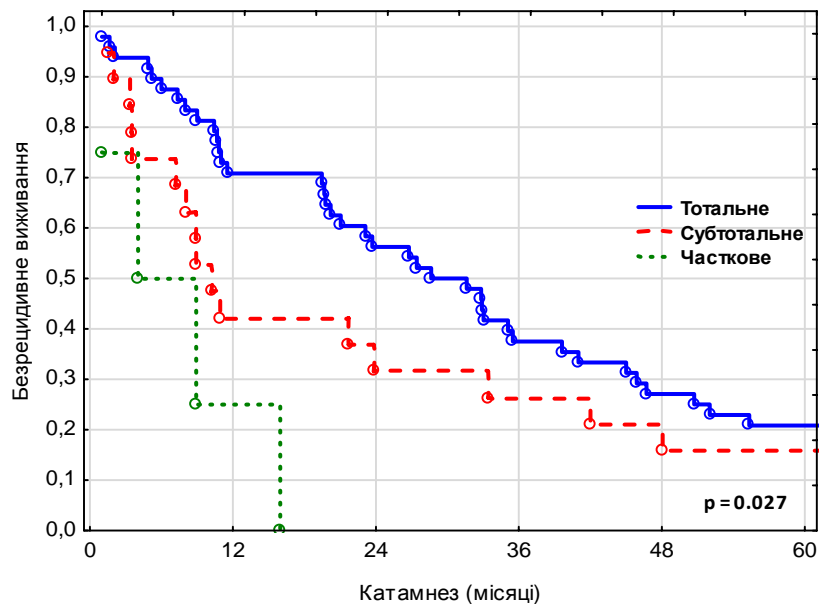


Рис. 3. Показники безрецидивного виживання в залежності від радикальності проведеної операції

Після оперативного втручання вижили 69 пацієнтів. Ад'ювантна терапія проведена у 58 з них (84,1%). Не проводили ад'ювантну терапію в 11 дітей (відмова від її проведення пов'язана з тяжкістю стану пацієнтів). Курс променевої та хіміотерапії проведений у 39 (56,5%) випадках. Хіміотерапія проведена у 58 (84,1%) дітей з використанням клінічних протоколів лікування злоякісних новоутворень у дітей.

Нижче наведені показники 5-річного виживання 69 хворих, що вижили після оперативного втручання в залежності від об'єму отриманої ад'ювантної терапії. Криві виживання відображають пряму залежність показників загального та безрецидивного виживання хворих від об'єму отриманої ад'ювантної терапії.

Так поєднання променевої та хіміотерапії призводить до покращення віддалених результатів лікування: загальне та безрецидивне 1-річне виживання складає – 87,2% та 79,5%, при застосуванні лише хіміотерапії - 68,4% та 63,2%, без ад'ювантної терапії - 18,2% та 0% відповідно ($p = 0,0001$ та $0,0002$ відповідно), рис. 4–5.

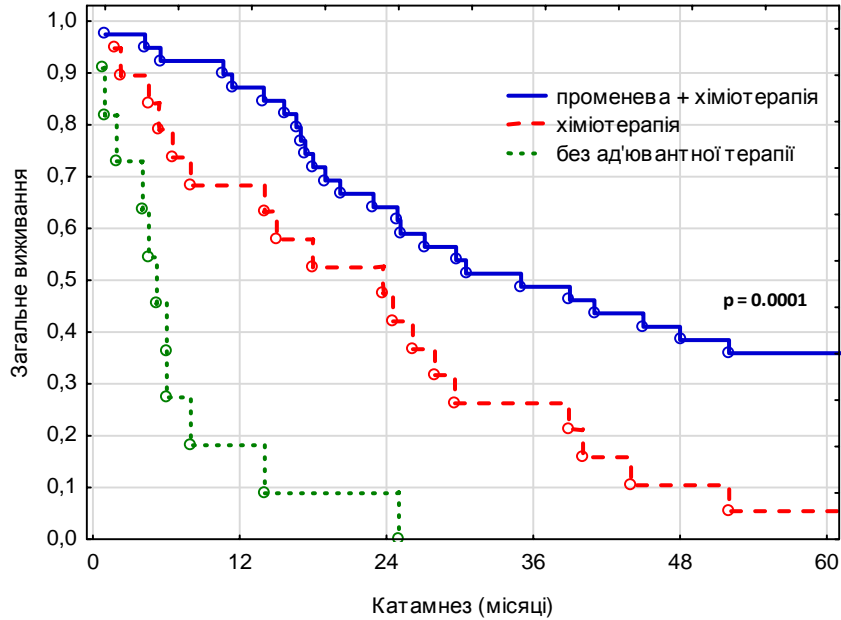


Рис. 4. Показники загального виживання в залежності від об'єму проведеної ад'ювантної терапії

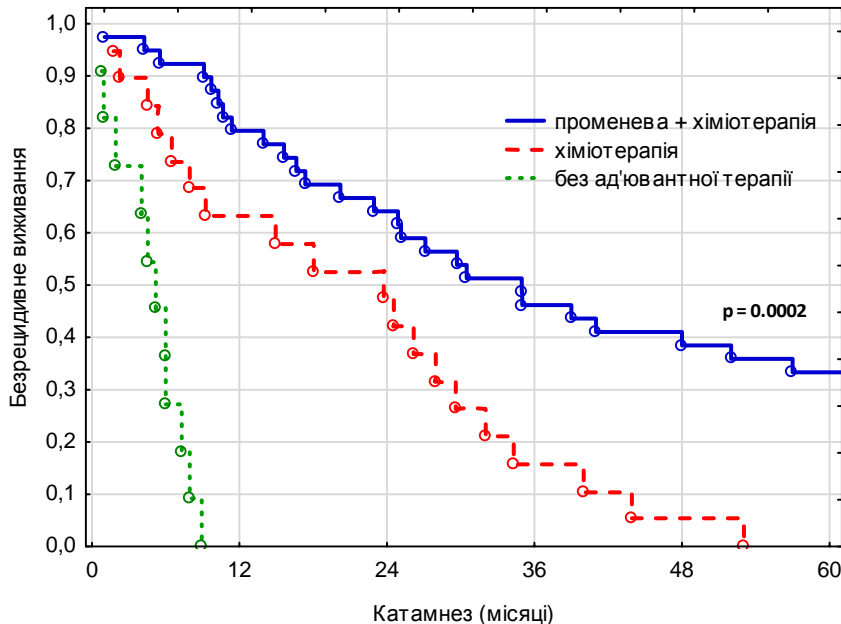


Рис. 5. Показники безрецидивного виживання в залежності від об'єму проведеної ад'ювантної терапії

При аналізі показників загального та без рецидивного виживання в групах дітей до 3-х років та старших 3-х років отримані наступні показники: загальне 1-річне виживання дітей до 3-х років склало 52,4%, дітей старше 3-х років – 79,2%

($p=0,015$)(рис.6); безрецидивне виживання у дітей до 3-х років склало 33,4%, дітей старше 3-х років – 68,8% ($p=0,0001$) (рис.7).

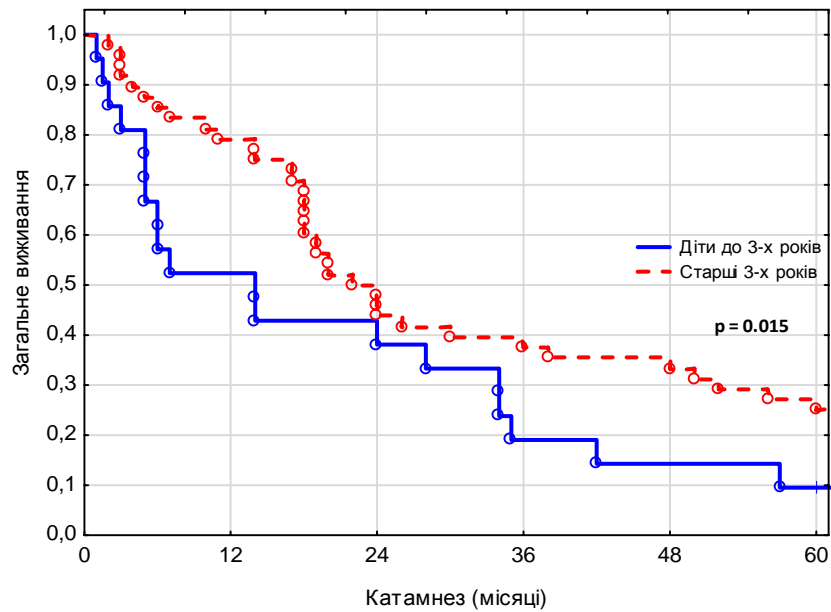


Рис.6. Показники загального виживання дітей у групах до 3-х років та старше 3-х років

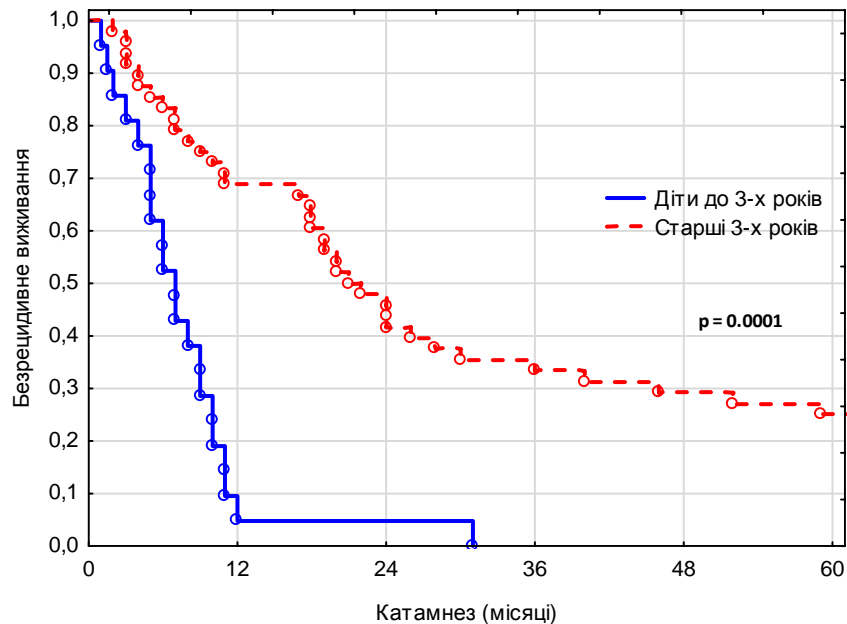


Рис.7. Показники безрецидивного виживання дітей у групах до 3-х років та старше 3-х років

Таким чином, дані, отримані при аналізі загального та безрецидивного виживання, підтверджують ефективність усіх ланок у лікуванні сПНЕП у дітей, але лише за умови поєднання хірургічного видалення пухлини і наступного проведення променевої та хіміотерапії. Відзначена висока ефективність ад'ювантної терапії, оскільки після її проведення тривалість життя пацієнтів, як і показники безрецидивного виживання, значно збільшувались.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-прикладної задачі нейрохірургії — підвищення ефективності діагностики та покращення результатів лікування дітей із супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами головного мозку шляхом обґрунтування та розробки диференційованого підходу до хірургічного та індивідуалізації комбінованого лікування на основі аналізу їх структурних особливостей.

1. Захворювання розпочиналося найчастіше проявами гіпертензійного (68,5%), судомного (64,4%) синдромів та появою вогнищового дефіциту (63%). Специфічної семіотики при різних локалізаціях, розмірах, гістологічних варіантах сПНЕП в пацієнтів різного віку не виявлено.

2. Визначено що сПНЕП у дітей, як правило, досягають великих розмірів і діагностуються пізно, обсяг ураження значний, що ускладнює можливість їх радикального видалення (поперечний розмір пухлини на момент звернення у 71,2% хворих перевищував 5 см).

3. Майже у половині спостережень (49,3%) сПНЕП поширюються на декілька часток головного мозку, а у 64% розповсюджуються на глибинні структури. Враховуючи розміри пухлини, можна умовно казати про локалізацію утворення в проекції певної анатомічної структури мозку. Ізольоване ураження лобної долі було виявлено у 18 хворих (24,7%), скроневої – у 7 (9,6%), тім'яної – у 5 (6,8%) та лобно-кальозної – у 2 (2,7%) ділянках.

4. Встановлено, що за гістобіологічними ознаками в досліджуваній групі сПНЕП у дітей різного віку переважають недиференційовані форми новоутворень (54,8%); частота метастазування на час встановлення діагнозу складає 24,7% спостережень.

5. Нейросонографія в діагностиці сПНЕП може бути використана лише як скринінговий метод при підозрі на об'ємне утворення головного мозку у дітей до року. Проведення ж КТ та МРТ досліджень з внутрішньовенним підсиленням є обов'язковим в діагностиці сПНЕП, так як дані методи в поєднанні створюють більш повне уявлення про ймовірну гістоструктуру, топографію пухлини, розміри, структуру, розвиток судинної сітки, зв'язок із суміжними структурами головного мозку, що дозволяє оптимізувати етап нейрохірургічного лікування.

6. Застосування запропонованих підходів мікрохірургічного видалення пухлини та сучасного анестезіологічного забезпечення дозволило отримати наступні результати втручання: тотальне видалення – 65,8%, субтотальне - 26%, часткове - 4%. Тотальне видалення при низьких показниках післяопераційної летальності (2,1%) дозволяє швидко усунути прояви гіпертензійно-гідроцефального синдрому, покращити якість життя хворих та створити резерв часу для застосування адьювантних методів терапії.

7. Візуально повне видалення пухлини виконане у 48 (65,8%) спостереженнях, субтотальне – у 19 (26%), часткове видалення проведене у 4 (5,5%) спостереженнях. Післяопераційна летальність склала 5,5%.

8. При відмові від ад'ювантної терапії 5-річного виживання не було досягнуто в жодному випадку. При поєднанні хірургії з хіміотерапією (діти до 3 років) показник загального 5-річного виживання збільшується до 5,3%. Застосування всього комплексу комбінованого лікування (хірургія, променева та хіміотерапія) дозволило досягти 5-річного виживання у 36,8% спостережень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Дітям з наявною неврологічною симптоматикою (синдром внутрішньочерепної гіпертензії, судомний синдром, вогнищевий дефіцит, макрокранія) для виключення сПНЕП обов'язковим є проведення комплексного обстеження з оцінкою їх загального стану, неврологічних симптомів, вираженості внутрішньочерепної гіпертензії, застосуванням методів нейровізуалізації (КТ, дітям до 1 року – НСГ). Стандартом доопераційної інструментальної діагностики для визначення об'єму оперативного втручання та прогнозування наслідків операції є поєднання комп'ютерної та магніторезонансної томографії з внутрішньовенним підсиленням, які доповнюють одне одного.

2. Обґрунтованими методами лікування дітей із сПНЕП є хірургічне втручання, що має за мету максимально допустиме видалення пухлини та проведення ад'ювантної терапії.

3. Дітям молодшого віку з сПНЕП та наявністю оклюзійної гідроцефалії на до- та післяопераційному етапі показане зовнішнє вентрикулярне дренивання шлуночкової системи з контролем внутрішньочерепного тиску за допомогою ультразвукового доплерографічного дослідження мозкового кровотоку з використанням ультразвукового доплерографічного дослідження (патент № 50727, 2010р.) та проводити контроль ефективності корекції внутрішньочерепної гіпертензії за допомогою ультразвукового доплерографічного дослідження (патент № 50726, 2010р.).

4. На післяопераційному етапі для введення метотрексату внутрішньошлуночково, що є методом післяопераційної хіміотерапії, у дітей із встановленими лікворошунтуючими систематими незмінного (патент України №68305, 2012р.) та змінного (патент України №68307, 2012р.) тиску відкриття клапану, показане встановлення резервуара «Оммайя». При цьому для підвищення ефективності дії метотрексату, який вводять в шлуночкову систему, застосовують тимчасове блокування системи екстракраніального шунтування ліквору.

5. Для своєчасної діагностики продовженого росту сПНЕП після проведеного оперативного втручання необхідно проводити КТ/МРТ з внутрішньовенним підсиленням з частотою не рідше чотирьох разів на рік на протязі першого року після операції; двох разів на рік на протязі наступних двох років та один раз на рік в подальшому.

6. СПНЕП слід видаляти радикально з використанням мікрохірургічної техніки та операційного мікроскопу із застосуванням ультразвукового аспіратора.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Орлов Ю.А. Супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли у детей / Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский, В.И. Зябченко // Клиническая онкология. — 2012. — 7(3). — С. 1—4.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, аналізі даних літератури, підготовці статі до друку).

2. Орлов Ю.А. Діагностика та лікування супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин / Ю.О. Орлов, А.В. Шаверський, В.І. Зябченко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2012. — 21 (3). — С. 24—34.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу аналізі даних літератури, участі у формулюванні висновків, підготовці статті до друку).

3. Особенности супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у детей младшей возрастной группы / Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский, А.А. Свист [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. — 2012. — №4. — С. 46—49.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, участі у виконанні хірургічних втручань, аналізі їх результатів).

4. Диагностика и лечение медуллобластом мозжечка у детей / А.В. Шаверский, Ю.А. Орлов, В.С. Михалюк [и др.] // Збірник наукових статей співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2013. — 22 (3). — С. 34—41.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, аналізі даних літератури, підготовці статті до друку).

5. Интракраниальные опухоли у новорожденных / Ю.А. Орлов, А.В. Шаверский, Л.Л. Марущенко, В.И. Зябченко // Український неврологічний журнал. — 2014. — №2. — С. 63—68.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, аналізі даних літератури, підготовці статті до друку).

6. Эффективность хирургического та комбінованого лікування супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин у дітей / Ю.О. Орлов, А.В. Шаверський, В.І. Зябченко [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. — 2014. — №3. — С. 19—23.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, участі у виконанні хірургічних втручань, аналізі даних літератури, підготовці статті до друку).

7. Пат. 50726 Україна, МПК 09А61В17/00. Спосіб контролю ефективності корекції внутрішньочерепної гіпертензії на до- та післяопераційному етапі лікування при пухлинах головного мозку у дітей молодшого віку за допомогою транскраніальної ультразвукової доплерографії судин головного мозку / Ю.О. Орлов, Л.М. Вербова, Л.Л. Марущенко, А.В. Шаверський, М.В. Глоба, І.О. Борисова, В.І. Зябченко, В.С. Михалюк, М.В. Плавський, А.О. Свист; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім.

акад. А.П. Ромоданова НАМНУ». — №200912424; заявл. 01.12.09; опубл. 25.06.10. Бюл. №12.

(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, виконанні оперативних втручань, участі у формулюванні формули винаходу).

8. Пат. 50727 Україна, МПК 09A61B17/00. Спосіб лікування синдрому внутрішньочерепної гіпертензії на доопераційному та післяопераційному етапі при пухлинах головного мозку у дітей молодшого віку з допомогою моніторингу внутрішньочерепного тиску із застосуванням зовнішньої вентрікулостомії / Ю.О. Орлов, Л.М. Вербова, Л.Л. Марущенко, А.В. Шаверський, І.П. Проценко, І.О. Борисова, В.І. Зябченко, В.С. Михалюк, М.В. Плавський, А.О. Свист; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ». — №200912425; заявл. 01.12.09; опубл. 25.06.10. Бюл. №12.

(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, виконанні оперативних втручань, участі у формулюванні формули винаходу).

9. Пат. 68305 Україна, МПК 12A61B17/00, А61М31/00. Спосіб лікування примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей на післяопераційному етапі / Ю.О. Орлов, А.В. Шаверський, В.С. Михалюк, А.О. Свист, В.І. Зябченко; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ». — №201109434; заявл. 27.07.11; опубл. 26.03.12. Бюл. №6.

(Особистий внесок дисертанта полягає у аналізі даних літератури, виконанні оперативних втручань, участі у формулюванні формули винаходу).

10. Пат. 68307 Україна, МПК 12A61B17/00, А61М31/00. Спосіб лікування примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей на післяопераційному етапі / Ю.О. Орлов, А.В. Шаверський, В.С. Михалюк, А.О. Свист, В.І. Зябченко; заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ». — №201109436; заявл. 27.07.11; опубл. 26.03.12. Бюл. №6

11. Орлов Ю.О. Супратенториальные примитивные нейроектодермальные опухоли у детей: лечение, диагностика, исходы / Ю.О. Орлов, А.В. Шаверський, В.І. Зябченко // Конференція нейрохірургів України “Сучасні принципи лікування нейроонкологічних захворювань. Перспективи розвитку функціональної нейрохірургії”, Судак, АР Крим, 14-16 верес. 2011р.: тези доп. — К.: Експрес Поліграф, 2011. — С. 33.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, аналізі даних літератури, формулюванні висновків).

12. Orlov Y. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children / Y. Orlov, A. Shaverskyi, V. Zybchenko // 23rd Congress of the European Society for Pediatric Neurosurgery (ESPN), 1–5 May 2012, Amsterdam-The Netherlands., Abstracts // Childs Nerv Syst. — 2012. — Vol. 28, N. 5. — P. 93.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, аналізі даних літератури участі у виконанні оперативних втручань).

13. Зябченко В.И. Результаты лечения супратенториальных примитивных нейроектодермальных опухолей головного мозга у детей / В.И. Зябченко, Ю.А.

Орлов, А.В. Шаверский // Материалы XI Всерос. науч.–практ. конф. «Поленовские чтения» (Санкт–Петербург, 17–19 апр. 2012 г.). — СПб., 2012, том IV — С. 294.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу аналізі даних літератури, участі у формулюванні висновків).

14. Діагностика та результати лікування супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин (сПНЕП) у дітей / В.І. Зябченко, А.В. Шаверський, А.О. Свист, Л.А. Вишневська // Конф. нейрохірургів України “Досягнення нейрохірургії останнього десятиріччя” в рамках міжнародного медичного форуму “Інновації в медицині – здоров’я нації” (Київ, 26-27 вересня 2012 р.). — К., 2012. — С. 71.

(Особистий внесок дисертанта полягає у зборі клінічного матеріалу, формулюванні мети роботи, аналізі даних літератури).

АНОТАЦІЯ

Зябченко В.І. Примітивні нейроектодермальні пухлини супратенторіальної локалізації у дітей. — Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.05 — нейрохірургія. — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». — Київ, 2014.

У дисертації наведено узагальнення та вирішення актуальної задачі дитячої нейрохірургії – підвищення ефективності діагностики та покращення результатів лікування дітей із супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами головного мозку.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на результатах комплексного обстеження та лікування 73 дітей із сПНЕП, які лікувались в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 1990 по 2012 рр. Хлопчиків було 43 (59%), дівчаток — 30 (41%). Вік хворих коливався від 1 місяця до 17 років.

Захворювання розпочиналося найчастіше проявами гіпертензійного (68,5%), судомного (64,4%) синдромів та появою вогнищового дефіциту (63%).

Обґрунтовано доцільність поєднання різних нейровізуалізуючих методів обстеження дітей з супратенторіальними примітивними нейроектодермальними пухлинами головного мозку. Аксиальну та/або спіральну КТ в якості первинного дослідження проведено у 71 (97,3%) хворих, МРТ — у 61 (84%), НСГ — у 11 (15,1%).

Уточнені особливості локалізації, розповсюдження та напрямку росту супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку у дітей різного віку. Найбільш часто сПНЕП локалізувалася у лобовій частці — у 18 (24,7%) хворих, найменш часто — у потиличній — у 2 (2,7%), у 33 (45,2%) хворих спостерігали ураження кількох часток головного мозку.

Візуально повне видалення пухлини виконане у 48 (65,8%) спостереженнях, субтотальне – у 19 (26%), часткове видалення проведене у 4 (5,5%) спостереженнях. Стереотаксична біопсія проведена у 2-х випадках (2,7%). Післяопераційна летальність склала 5,5%. Повторні хірургічні втручання з приводу продовженого росту сПНЕП виконані у 9 (12,3%) пацієнтів.

Про високу ефективність хірургічного лікування свідчить суттєве зниження у післяопераційному періоді проявів внутрішньочерепної гіпертензії з 68,5% до 15,1%, зменшення частоти судомного синдрому з 64,4% до 24,7% та вогнищового дефіциту з 63% до 20,5%.

Описані гістологічні особливості супратенторіальних примітивних нейроектодермальних пухлин головного мозку в різних вікових групах дітей.

Застосування усього спектру лікувальних заходів – максимально допустиме видалення пухлини у поєднанні із променевою та хіміотерапією сприяє збільшенню тривалості (однорічне виживання – 87,2%, трирічне – 50%, п'ятирічне – 36,8%) та якості життя хворих із сПНЕП.

Результати проведеного дослідження дозволили підвищити ефективність та окреслюють шляхи подальшої оптимізації діагностики та хірургічного лікування сПНЕП у дітей.

Ключові слова: сПНЕП, головний мозок, клініка, діагностика, хірургічне лікування, діти.

АННОТАЦІЯ

Зябченко В.И. Примитивные нейроектодермальные опухоли супратенториальной локализации у детей. — Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 — нейрохирургия. — ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины». — Киев, 2014.

В диссертации представлено обобщение и решение актуальной задачи детской нейрохирургии – повышение эффективности диагностики и улучшение результатов лечения детей с супратенториальными примитивными нейроектодермальными опухолями головного мозга.

Диссертационное исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 73 детей с сПНЭО, которые лечились в ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» в период с 1990 по 2012 гг. Мальчиков было 43 (59%), девочек — 30 (41%).

Заболевание начиналось чаще всего проявлением гипертензионного (68,5%), судорожного (64,4%) синдромов и возникновением очагового дефицита (63%).

Обоснована целесообразность сочетания различных нейровизуализирующих методов обследования детей с супратенториальными примитивными нейроектодермальными опухолями головного мозга. Аксиальная и/или спиральная КТ в качестве первичного исследования проведена у 71 (97,3%) больного, МРТ — у 61 (84%), НСГ — у 11 (15,1%) больных.

Уточнены особенности локализации, распространения и направления роста супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у детей разного возраста. Наиболее часто сПНЭО локализовалась в лобной доле — у 18 (24,7%) больных, наименее часто — в затылочной — у 2 (2,7%), у 33 (45,2%) больных отмечали поражение нескольких долей головного мозга.

Визуально полное удаление опухоли произведено в 48 (65,8%) наблюдениях, субтотальное — в 19 (26%), частичное удаление произведено в 4 (5,5%) наблюдениях. Стереотаксическая биопсия произведена в 2-х случаях (2,7%). Послеоперационная летальность составила 5,5%. Повторные хирургические вмешательства по поводу продолженного роста сПНЭО произведены у 9 (12,3%) пациентов.

О высокой эффективности хирургического лечения свидетельствует существенное снижение в послеоперационном периоде проявлений внутричерепной гипертензии с 68,5% до 15,1%, уменьшение частоты судорожного синдрома с 64,4% до 24,7% и очагового дефицита с 63% до 20,5%.

Исследованы гистологические особенности супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга в разных возрастных группах детей. Диагноз недифференцированной супратенториальной примитивной нейроэктодермальной опухоли был выставлен в 40 (54,8%) случаях, в 29 (39,7%) наблюдениях опухоли были подклассифицированы как нейробластомы, так как имели нейрональное дифференцирование, и в 4 (5,5%) — как ганглионейробластомы.

Адьювантная терапия проведена 58 пациентам (84,1%). Не проводили адьювантную терапию в 11 случаях (отказ от её проведения связан с тяжестью состояния пациентов). Курс лучевой и химиотерапии проведён в 39 (56,5%) случаях. Химиотерапия проведена 58 (84,1%) детям с использованием клинических протоколов лечения злокачественных новообразований у детей.

Использование всего спектра лечебных мероприятий — максимально допустимое удаление опухоли в сочетании с лучевой и химиотерапией способствует увеличению длительности (однолетняя выживаемость — 87,2%, трёхлетняя — 50%, пятилетняя — 36,8%) и качества жизни больных с сПНЭО.

Результаты проведенного исследования позволили повысить эффективность и очерчивают пути дальнейшего улучшения диагностики и хирургического лечения сПНЭО у детей.

Ключевые слова: сПНЭО, головной мозг, клиника, диагностика, хирургическое лечение, дети.

SUMMARY

Ziabchenko V.I. Primitive neuroectodermal tumors of supratentorial localization in children. — The manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.05 — neurosurgery. — SI “Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine”. — Kyiv, 2015.

The thesis presents a summary and solution of the topical issue of pediatric neurosurgery — increasing of efficiency of diagnostics and improving treatment outcomes of children with supratentorial primitive neuroectodermal brain tumors. The paper is based on the analysis of examination materials and treatment results of children with supratentorial PNET, who underwent in-patient treatment in SI “Acad.A.P.Romodanov Institute of Neurosurgery NAMS of Ukraine” between 1990 and 2012. Among them boys - 43 (59%), girls - 30 (41%).

The disease most often begins with manifestation of hypertensive (68.5%), convulsions (64.4%) and the focal deficits (63%).

The expediency of combining different neuroimaging methods of examination of children with supratentorial primitive neuroectodermal brain tumors were grounded. Axial and/or spiral CT as the primary research carried out in 71 (97.3%) patients, MRI - in 61 (84%), NSG - in 11 (15.1%) patients.

Refined features of localization, distribution and growth direction of supratentorial primitive neuroectodermal brain tumors in children of different ages. The most frequently sPNET localized in the frontal lobe - in 18 (24.7%) patients, less often - in the occipital - in 2 (2.7%), in 33 (45.2%) patients were defeated several lobes of the brain.

Visually complete tumor removal performed in 48 (65.8%) cases, subtotal - in 19 (26%), partial - in 4 (5.5%) cases. Stereotactic biopsy performed in 2 cases (2.7%). Postoperative mortality was 5.5%. Reoperation for continued growth of sPNET was performed in 9 (12.3%) patients.

A significant reduction manifestations of intracranial hypertension with 68.5% to 15.1%, reduction the frequency of convulsions from 64.4% to 24.7% and focal deficit from 63% to 20.5% in the postoperative period shows the high efficiency of surgical treatment.

Histological features of supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the brain in different age groups of children were described.

The use of the entire spectrum of medical measures - maximum removal of the tumor in combination with radiation and chemotherapy increases the duration (one-year survival rate - 87.2%, three-year - 50%, five-year - 36.8%) and the quality of life of patients with sPNET.

Results of the study have improved the efficiency and outline ways to further improve of diagnostics and surgical treatment sPNET in children.

Keywords: sPNET, brain, clinical features, diagnosis, surgical treatment, children.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ЕП – ембріональні пухлини

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НСГ – нейросонографія

ПНЕП – примітивна нейроектодермальна пухлина

сПНЕП – супратенторіальна примітивна нейроектодермальна пухлина

нсПНЕП – недиференційована супратенторіальна примітивна
нейроектодермальна пухлина